CENTRALA INDUSTRIALĂ DE MEDICAMENTE,
COSMETICE, COLORANȚI ȘI LACURI

MEDICAȚIA METABOLICĂ

GH. S. BĂCANU
LUCIA ANGHELESCU
V. ȘERBAN

Scanned with OKEN Scanner

CENTRALA INDUSTRIALĂ DE MEDICAMENTE,
COSMETICE, COLORANȚI ȘI LACURI

MEDICAȚIA METABOLICĂ

Prof. dr. GH. S. BĂCANU
Institutul de Medicină
Timișoara

Dr. LUCIA ANGHELESCU
Șef lucrări
Institutul de Medicină
Timișoara

Dr. V. ȘERBAN
Asistent
Institutul de Medicină
Timișoara

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI – 1978

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

„Medicația metabolică" se dorește o lucrare utilă, în primul rînd, medicului de medicină generală, care în activitatea sa zilnică se întîlnește deseori cu bolnavi, care prezintă afecțiunile la care ne vom referi, fie că ele sînt sau încă nu sînt diagnosticate. În plus, de cele mai multe ori este vorba de afecțiuni, care trebuie tratate o perioadă foarte lungă de timp, chiar toată viața.

Diabetul zaharat, obezitatea, hiperlipoproteinemiile, hiperuricemiile și ateroscleroza, prin extinderea lor, obligă la acțiuni de profilaxie secundară și terțiară, ceea ce necesită cunoștințe profesionale temeinice și multă preocupare.

Diabetul zaharat *trebuie să fie diagnosticat în stadiul preclinic și tratat astfel, încît să prevină stadiul clinic, iar dacă acesta a apărut, tratamentul corect făcut de medic și de bolnav trebuie să asigure o capacitate de muncă și o speranță de viață asemănătoare cu aceea a omului sănătos.*

Obezitatea *continuă să fie subapreciată ca gravitate și este considerată de multe ori ca o reflectare a bunei stări, cînd de fapt este o boală gravă, care trebuie prevenită încă din copilărie, printr-o preocupare permanentă de creștere a nivelului de cunoștințe sanitare ale populației, cu referire mai ales la principiile alimentației raționale.*

Tratamentul obezității este greu și este corect numai atunci, cînd la baza lui stau actualele cuceriri științifice, ceea ce este adevărat pentru toate bolile și pentru toate tratamentele.

Denutriția, *îndeosebi cea secundară, cu toate că este puțin frecventă, trebuie prevenită, diagnosticată și corect tratată.*

Hiperlipoproteinemiile, *îndeosebi cele primare, sînt mult mai frecvente decît sînt cunoscute și riscul, pe care ele îl reprezintă pentru viitorul bolnavului, obligă la diagnosticarea lor din copilărie și la un tratament adecvat de-a lungul întregii vieți.*

Hiperuricemiile *sînt, de asemenea, de cele mai multe ori nediagnosticate în stadiul de evoluție latent și, frecvent, criza de gută este considerată drept o afecțiune reumatismală sau o inflamație locală. Litiaza renală urică este tratată de multe ori simptomatic. Se pierde astfel posibilitatea unui tratament corect, care să prevină complicațiile.*

Scanned with OKEN Scanner

Ateroscleroza continuă să fie mult discutată și rămîne de prea multe ori diagnosticată numai în stadiul de complicații.

Am prezentat în lucrarea de față unele aspecte mai generale ale patologiei acelor afecțiuni, în care tulburările metabolice sînt predominante sau importante, în intenția de a fi cunoscute aspecte mai noi și a justifica importanța actului terapeutic. Considerăm că după ce s-a fixat un diagnostic cît mai exact posibil, terapeutica își poate atinge scopul, numai dacă se cunosc foarte bine medicamentele folosite. Altfel, există riscul să se facă un tratament incorect, iar o serie de efecte secundare să nu fie recunoscute și simptomatologia respectivă să fie atribuită altor boli. În acest sens, am exemplifica marele risc, de multe ori mortal, al nerecunoașterii în fază inițială a unei acidoze lactice, secundare tratamentului cu unele biguanide.

Am considerat că prezentarea unor aspecte generale ale metabolismului și ale vitaminelor poate să completeze întregul nostru material.

Datele prezentate sînt rodul unei experiențe personale și a informației bibliografice, în unele capitole folosind o parte din materialele publicate de noi anterior. Nu am dorit să extindem problemele expuse la dimensiunea unei monografii, dar studiul unor monografii prețioase, inclusiv a celor românești, apărute în ultimul timp ne-a fost foarte folositor.

Lucrarea în ansamblul ei reprezintă punctul de vedere comun al nostru, care rezultă din colaborarea de zi cu zi în ambulatoriu la „Centrul de nutriție și boli metabolice" și în spital la „Clinica interne-nutriție și boli metabolice" din Timișoara.

Am evitat să abuzăm de cunoștințele noastre și de tot ce scrie în literatura medicală în aceste probleme și am urmărit să redăm cît mai clar posibil, ceea ce într-adevăr credem că este cel mai important de știut.

Dacă strădania noastră își va îndeplini scopul, urmează să aprecieze cei pentru care am întocmit prezentul material, sugestia și critica lor fiind binevenite.

Este de datoria noastră să subliniem preocuparea meritorie pe care o are Centrala industrială de medicamente, cosmetice, coloranți și lacuri, de a pune la îndemîna medicului cît mai multe materiale, care să-i folosească la utilizarea cît mai judicioasă a medicamentelor, ceea ce aduce un sprijin neprețuit sănătății publice.

AUTORII

Notă. În text, s-a utilizat *denumirea comună internațională* (D.C.I.) a medicamentelor. Denumirile comerciale sînt scrise între paranteze, cu majusculă la prima literă, iar cele fabricate în țara noastră sînt tipărite și cu litere *cursive*.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINSUL

Pag.

Aspecte ale funcției generale metabolice, Dr. LUCIA ANGHELESCU 9
Faza anabolică 10
Faza catabolică 12
Funcția de reglare metabolică 13
Bibliografie 17

Diabetul zaharat, Prof. dr. GH. S. BĂCANU 18
Date generale 18
Clasificare 21
Diabetul zaharat primar 21
Diabetul zaharat secundar 24
Diagnostic pozitiv 24
Complicații 25
Infecții 26
Angiopatia diabetică 27
Microangiopatia diabetică 28
Macroangiopatia diabetică 29
Arteriopatia coronariană și a arterelor cerebrale 30
Arteriopatia membrelor inferioare 30
Neuropatia diabetică 33
Patogenie 34
Tablou clinic 35
Tratament 37
Gangrena diabetică 38
Nefropatia diabetică 40
Alte complicații 42
Tratament 43
Date generale 43
Regimul alimentar 45
Medicația antidiabetică 48
Insulina 50
Istoric 50
Proprietăți fizico-chimice. Structură 51

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Sinteză, secreţie, transport, metabolism 53
Mecanism de acţiune 58
Antagoniştii insulinei 62
Preparate de insulină 64
A. Insulina cu acţiune rapidă 66
B. Insuline cu acţiune intermediară 68
C. Insuline cu acţiune prelungită (retard) 70
Insulina Monocomponent 71
Instrucţiuni pentru administrarea insulinei 71
Reacţii adverse 74
Reacţii alergice 74
Lipodistrofia şi alte reacţii adverse 74
Hipoglicemia 75
Insulinorezistenţa 81
Antidiabetice orale 83
Date generale 83
Sulfamide antidiabetice hipoglicemiante 85
Mecanism de acţiune 87
Indicaţii şi contraindicaţii 88
Tehnica tratamentului 90
Reacţii adverse 92
Preparate de sulfamide antidiabetice 94
Derivaţi de biguanidă 98
Mecanism de acţiune 99
Indicaţii şi contraindicaţii 100
Tehnica tratamentului 102
Reacţii adverse 103
Preparate de derivaţi de biguanidă 106
Asocierea antidiabeticelor în tratamentul diabetului zaharat 110
Bibliografie 112

Obezitatea, Dr. LUCIA ANGHELESCU 115

Date generale 115
Patogenie 116
Excesul energiei de aport 117
Randamentul de utilizare a energiei bazale 118
Scăderea consumului energetic de efort 118
Modificări morfologice şi funcţionale ale adipocitului 119
Complicaţii 122
Tratament 124
Consideraţii generale 124
Regimul alimentar 125
Creşterea consumului energetic prin efort fizic 129
Metode chirurgicale 130
Psihoterapia 130
Tratamentul medicamentos 131

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Medicația anorexigenă centrală 131
Anorexigene periferice 140
Alte medicamente 141
Concluzii 141
Bibliografie 142

Denutriția secundară, Dr. LUCIA ANGHELESCU 144
Etiopatogenie 144
Fiziopatologie și clinică 145
Tratament 147
Tratamentul etiologic 147
Tratamentul dietetic 147
Medicația anabolizantă 147
Insulina 147
Steroizii anabolizanți 148
Bibliografie 151

Hiperlipoproteinemiile, Dr. V. ȘERBAN 152
Lipoproteinele 152
Metode de explorare 153
Principalele clase de lipoproteine 154
Definirea normalului lipidic 155
Diagnostic 156
Tratament 160
Tratamentul dietetic 161
Tratamentul medicamentos 164
Reguli generale 164
Modul de acțiune al substanțelor hipolipemiante 164
Substanțe hipolipemiante 167
Substanțe care inhibă reabsorbția intestinală a colesterolului 168
Substanțe care acționează asupra metabolismului lipidelor 171
Substanțe care modifică proprietățile fizice ale lipidelor circulante ... 180
Alte substanțe hipolipemiante 182
Rezultatele terapiei hipolipemiante 183
Bibliografie 184

Hiperuricemiile, Prof. dr. GH. S. BĂCANU 185
Date generale 185
Patogenie. Anatomie patologică 189
Tablou clinic 190
Diagnostic 193
Tratament 194
Tratamentul hiperuricemiilor latente 195
Tratamentul igieno-dietetic 195
Tratamentul medicamentos 196

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Inhibitorii biosintezei acidului uric 196
Medicaţia hiperuricurică (uricoeliminatoare) 199
Medicaţia uricolitică 202
Alegerea tratamentului corespunzător 204
Tratamentul crizei de gută 206
Bibliografie 209

Ateroscleroza, Dr. V. ŞERBAN 211

Bazele teoretice ale tratamentului aterosclerozei 211
Factorii de risc cunoscuţi ai aterosclerozei 212
Patogenia aterosclerozei 215
Evoluţia histopatologică a plăcii aterosclerotice 215
Rolul peretelui arterial în aterogeneză 216
Tratamentul aterosclerozei 218
Regimul alimentar 219
Tratamentul medicamentos 220
Lupta împotriva factorilor de risc 220
Medicaţia protectoare vasculară 221
Substanţe care ameliorează microcirculaţia parietală 221
Substanţe cu acţiune trofică parietală 222
Activarea unor sisteme enzimatice 223
Prevenirea trombozelor 223
Tratamentul anticoagulant 223
Terapia fibrinolitică şi trombolitică 226
Substanţe antiagregante plachetare 227
Medicaţia vasodilatatoare 229
Bibliografie 230

Vitaminele, Dr. LUCIA ANGHELESCU 232

Date generale 232
Vitaminele liposolubile 234
Vitamina A 234
Vitamina D 237
Vitamina E 239
Vitamina K 241
Vitaminele hidrosolubile 242
Vitamina C 242
Vitaminele complexului B 244
Bibliografie 251
Index alfabetic al medicamentelor 253

Scanned with OKEN Scanner

ASPECTE ALE FUNCȚIEI GENERALE METABOLICE

Progresele evidente, înregistrate în fiziologia chimică și în patologia biochimică, au permis înțelegerea mai aprofundată a unor fenomene legate de procesul de îmbolnăvire. Astfel, întreaga patologie s-a transferat la nivel molecular, iar cercetarea medicală fundamentală încearcă să definească aceste procese deosebit de complexe.

În această situație, era de așteptat ca farmacologia să urmeze aceeași direcție. Au apărut ramuri noi, ca *farmacologia biochimică* și *farmacologia moleculară*, care se ocupă de mecanismul de acțiune al drogurilor pe membrana celulară, izolarea și caracterizarea receptorilor farmacologici, relația dintre structura moleculară a agentului farmacologic biologic activ și natura răspunsului biologic indus etc.

Astfel priviți, agenții farmacologici ar putea fi încadrați în totalitatea lor sub denumirea de „medicație metabolică".

O poziție aparte o au însă agenții terapeutici, care intervin în dinamica metabolică a unor afecțiuni, a căror caracteristică este perturbarea severă, primară, a metabolismului intermediar.

Bolile metabolice, caracterizate prin tulburări ale substratului metabolic sau ale factorilor bioenzimatici sau hormonali de reglaj, ocupă un loc de seamă în patologie.

Cunoașterea proceselor metabolice perturbate permite o mai bună utilizare a agenților terapeutici existenți și deschide perspectiva unor noi linii terapeutice.

Acesta este și motivul pentru care, înainte de a trece la prezentarea terapiei principalelor afecțiuni metabolice, vom face o scurtă privire asupra anatomiei și fiziologiei chimice a funcției generale metabolice.

Funcția generală metabolică, cu cele două componente — energogenă și plastică — pune la dispoziția tuturor celulelor energie, pentru desfășurarea normală a proceselor celulare (contracția musculară, secreția glandulară, menținerea potențialului de membrană etc.), și material plastic (aminoacizi, acizi nucleici), pentru sintezele proteice.

Funcționarea normală a acestor două laturi ale metabolismului intermediar este dependentă de disponibilitatea de subtrat, de echipamentul enzimatic și hormonal, iar echilibrul dintre ele realizează homeostazia mediului intern.

Scanned with OKEN Scanner

FAZA ANABOLICĂ

Faza anabolică a funcţiei generale metabolice caracterizează perioadele postalimentare. Ea este dominată de metabolismul glucozei (G), care furnizează energia necesară, în primul rînd ţesuturilor dependente de glucoză (în special, sistemul nervos central), completează rezervele de energie, sub formă de legătură fosfat macroergică, şi apoi ia calea sintezei de glicogen (GG), de lipide şi cea a formării de aminoacizi (AA). Acizii graşi liberi (AGL), proveniţi din digestia lipidelor alimentare, sînt folosiţi pentru sinteza trigliceridelor de depozit (TG), iar aminoacizii rezultaţi din digestia proteinelor, pentru sinteze proteice (fig. 1).

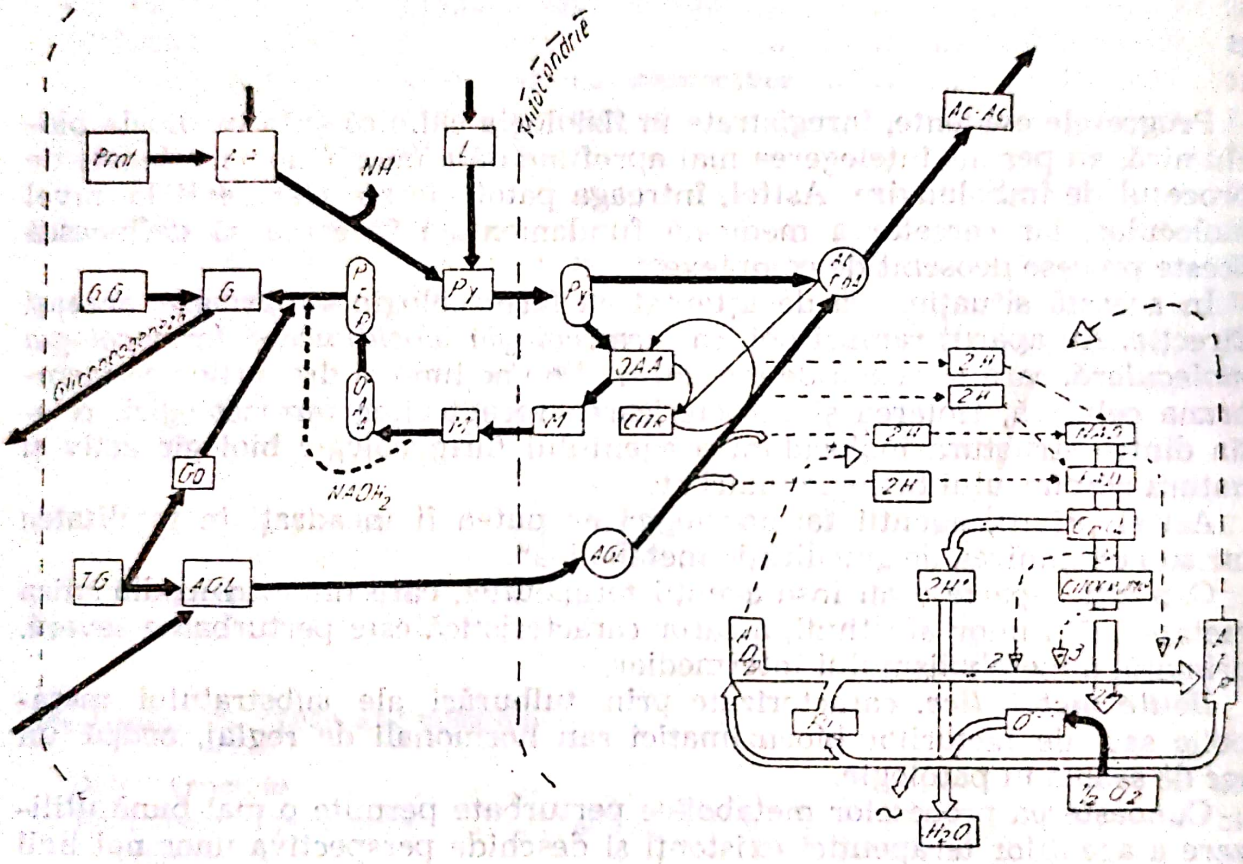


Fig. 1. — Interconvertibilitatea şi utilizarea substratelor energogene în celula hepatică în faza anabolică (după *D. Belloiu*).

Ceea ce caracterizează faza anabolică a funcţiei generale metabolice este formarea rezervelor de glicogen, trigliceride şi proteine, gata de a fi mobilizate în perioadele interalimentare sau de inaniţie, respectiv în faza catabolică a metabolismului intermediar.

Celulele hepatică, musculară şi adipoasă sînt sediul unor importante reacţii metabolice, care caracterizează faza anabolică, cu particularităţi specifice fiecărui tip de celulă.

Pătrunderea glucozei în celula hepatică este urmată de fosforilarea ei la glucozo-6-fosfat, după care, pe calea glicolizei anaerobe, cu sediul în citoplasma solubilă, este convertită la piruvat (moleculă cu 4 atomi de carbon).

Scanned with OKEN Scanner

Din calea principală, se desprind doi derivaţi : şuntul pentozofosfat şi calea de sinteză a alfaglicerofosfatului (GoP). Şuntul pentozofosfat este, pe lîngă furnizor de pentoze necesare sintezei nucleotizilor, o sursă de hidrogen care, fixat pe NADP sub forma $NADPH_2$ asigură 50% din necesarul reductor pentru sinteza lipidelor. Alfaglicerofosfatul este utilizat, de asemenea, în sinteza trigliceridelor, care — în felul acesta — este dependentă de metabolismul glucozei.

Evoluţia piruvatului poate fi schematizată în trei direcţii şi anume : hidrogenare la lactat (L), transaminare la alanină şi pătrundere intramitocondrială [decarboxilare oxidativă la acetilcoenzima A (Ac CoA), în cea mai mare parte, carboxilare la oxalacetat (OAA) într-o măsură mai mică].

Ciclul lui Krebs (ciclul acizilor tricarboxilici) este iniţiat prin unirea Ac CoA cu OAA, rezultînd citratul. După o serie de reacţii chimice, citratul se va transforma din nou în OAA, adevărat pivot al ciclului Krebs, rezultînd 2 molecule de CO_2 şi mai multe perechi de hidrogen. Aceştia, trecînd prin lanţul respirator de citocromi, sub forma unei reacţii în cascadă, se activează, iar electronii eliberaţi activează la rîndul lor oxigenul, permiţînd astfel unirea hidrogenului cu oxigenul şi formarea de apă metabolică.

Aceste reacţii în lanţ, denumite fosforilare oxidativă, deoarece cuplează oxidarea cu fosforilarea ADP în ATP, sînt puternic exergonice, pentru fiecare pereche de hidrogen iau naştere 3 molecule de ATP.

Acumularea rezervelor energetice de ATP duce, prin mecanism feed-back negativ, la sistarea respiraţiei fosforilante, acumularea intramitocondrială de citrat, care apoi va părăsi mitocondria pătrunzînd în citosol. Metabolizarea citratului este deosebit de importantă, el transformîndu-se prin clivare în oxalacetat şi acetat activ, acesta din urmă luînd calea de sinteză a lipidelor. Oxalacetatul, cu ajutorul hidrogenului provenit din $NADH_2$ (rezultatul glicolizei) se transformă în malat (M), care sub acţiunea malicoenzimei, cedează 2 H pe NADP, rezultînd piruvatul şi $NADPH_2$. Rolul $NADPH_2$ este de a completa necesarul reductor în sinteza lipidică, alături de $NADPH_2$ rezultat din şuntul pentozofosfat.

Piruvatul pătrunde din nou intramitocondrial şi reia aceeaşi secvenţă enzimatică, definită recent drept ciclul malicoenzimei, deosebit de important în ficat, în perioadele alimentare, pentru sinteza lipidelor.

Sinteza lipidică, una din caracteristicile de seamă ale fazei anabolice a funcţiei generale metabolice, se face cu punct de plecare de la Ac CoA, printr-o serie de reacţii de condensare cu malonil CoA, decarboxilare şi reducere. Acidul gras-CoA format se esterifică cu alfaglicerofosfatul, pentru a da naştere trigliceridelor.

Această sinteză *de novo* a acizilor graşi se poate efectua doar la nivelul celulei hepatice, celula musculară şi grasă nu pot sintetiza trigliceridele decît plecînd de la AGL şi alfaglicerofosfat. De fapt, la om, lipogeneza se face predominant pe această cale, sinteza *de novo* este de importanţă minoră în economia energetică.

Formarea trigliceridelor de rezervă are ca punct de plecare şi acizii graşi de provenienţă alimentară, sursă importantă cantitativ la o alimentaţie hiperlipidică.

Scanned with OKEN Scanner

Acumularea rezervelor de ATP va inhiba nu numai respirația fosforilantă, ci și glicoliza, motiv pentru care surplusul de glucoză va lua calea sintezei de glicogen.

Aminoacizii proveniți din alimentație sau din sinteză de proveniență glucidică sînt încorporați în proteinele de structură, la nivelul celulelor cu rol important în metabolism.

FAZA CATABOLICA

Faza catabolică, etapă care caracterizează perioadele interalimentare, de inaniție, de efort și hiperactivitate, cuprinde procesele enzimatice producătoare de energie și de material de sinteză, prin mobilizarea rezervelor existente (fig. 2).

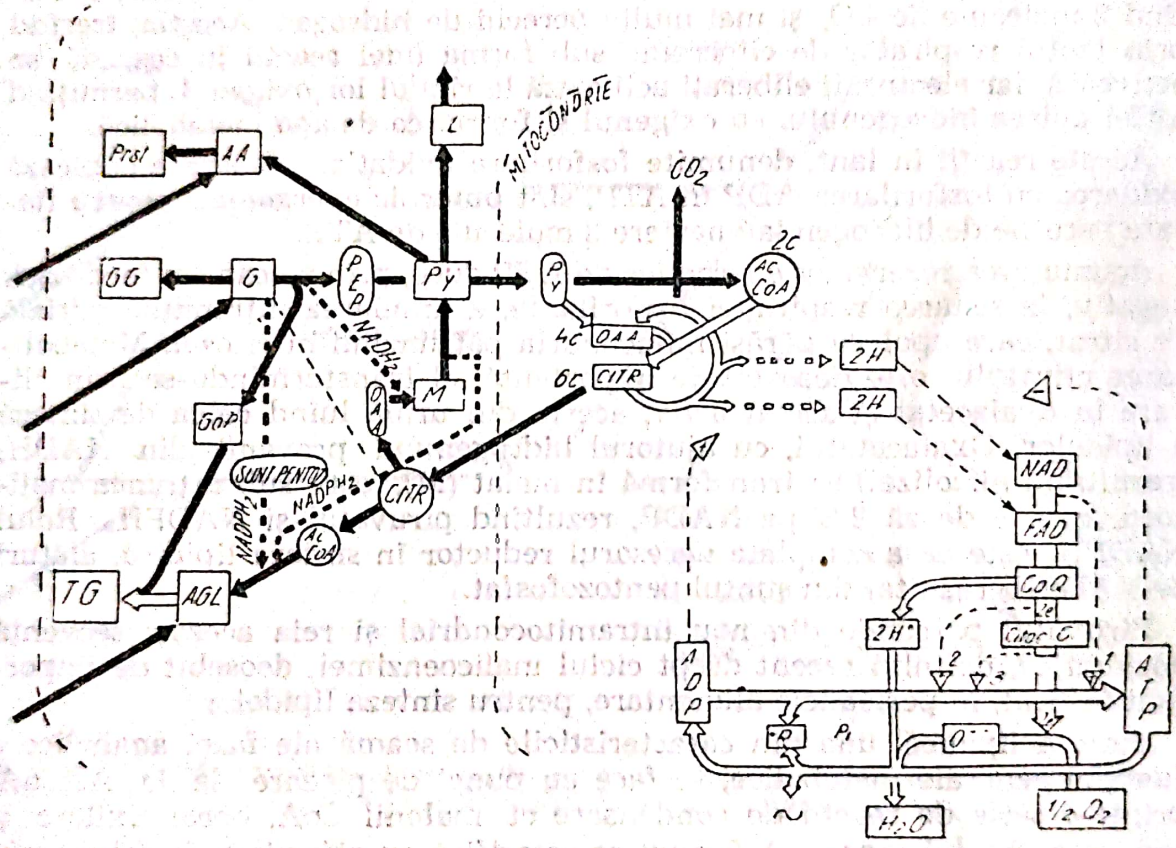


Fig. 2. — Interconvertibilitatea și utilizarea substratelor energogene în celula hepatică în faza catabolică (după *D. Belloiu*).

Țesutul gras conținător al unor rezerve însemnate de trigliceride, în condiții metabolice și hormonale de catabolism, suferă influența trigliceridlipazei, care scindează TG la acizi grași și glicerol. Glicerolul este transportat la ficat, pentru a fi transformat în alfaglicerofosfat, iar acizii grași sînt în parte esterificați, în funcție de disponibilitatea de alfaglicerofosfat, în parte eliberați în circulație sub formă de AGL, pentru a fi metabolizați de restul țesuturilor în scop energetic.

Scanned with OKEN Scanner

Faptul că în faza catabolică predomină lipoliza este dictat de disponibilitatea redusă de glucoză intracelular, pentru a sintetiza alfaglicerofosfatul, care — în aceste condiții — ia naștere din acid lactic. Antagonismul glucoză-AGL (ciclul acid gras-glucoză, *Randle*) este dublat de antagonismul lactat-AGL atît la nivelul celulei grase, cît și la cel al celulei musculare.

Țesutul muscular în faza catabolică se caracterizează, din punct de vedere metabolic, prin mobilizarea rezervelor de energie stocată sub forma glicogenului, a trigliceridelor și a proteinelor, rezultînd glucoză, AGL și aminoacizi.

Glucoza, rezultată din glicogenoliză locală și cea de proveniență sanguină, este metabolizată pe calea glicolizei lipsită de șuntul pentozofosfat, ceea ce înseamnă că mușchiul nu poate face sinteza *de novo* a acizilor grași. Ponderea metabolismului glucozei în faza catabolică în mușchi este mică, în raport cu metabolismul acizilor grași, dar de o importanță funcțională deosebită. Cantitatea mare de Ac CoA, provenită din betaoxidarea AGL, va bloca evoluția piruvatului spre acest produs, favorizînd formarea oxalacetatului, cu care Ac CoA pătrunde în ciclul Krebs. În acest fel, s-ar traduce pe plan biochimic afirmația lui *Hirschfeldt* că „lipidele ard în focul hidraților de carbon".

Transformarea piruvatului în lactat (ciclul *Cori*) și al piruvatului în alanină (ciclul *Felig*) reprezintă două posibilități de neoglucogeneză, în condiții de catabolism.

AGL sînt metabolizați intramitocondrial prin betaoxidare cu eliberare de hidrogen, care ia calea fosforilării oxidative, generatoare de energie.

În afară de glucoză și AGL, celula musculară utilizează în scop energetic acetoacetatul, corp cetonic sintetizat la nivelul celulei hepatice în faza catabolică.

Celula hepatică este sediul unor reacții catabolice importante, care se pot schematiza astfel :

— glicogenoliza, rezervele de glicogen hepatic fiind importante atît cantitativ, cît și ca posibilități de mobilizare ;

— gluconeogeneza din aminoacizi, lactat și glicerol ;

— ureogeneza, rezultat al catabolismului aminoacizilor ;

— cetogeneza, cu punct de plecare acetatul activ, rezultat din betaoxidarea în exces a acizilor grași.

FUNCȚIA DE REGLARE METABOLICĂ

Totalitatea acestor procese, atît de complexe, sînt dependente de disponibilitatea de substrat, de structura și de funcționalitatea normală a echipamentelor enzimatice și de factorii nervoși, metabolici și hormonali de reglare.

Mecanismul de acțiune al acestor factori de reglare metabolică este în strînsă legătură cu funcționalitatea sistemului adenilciclază-AMP ciclic. Acest sistem este răspunzător de declanșarea reacțiilor enzimatice intracelulare, prin transformarea semnalelor extracelulare (reprezentate de hormoni, stimuli nervoși și de altă natură) la nivelul celulelor efectoare, în stimuli intracelulari (fig. 3).

Scanned with OKEN Scanner

Stimulii extracelulari („mesagerii primi") acționează la nivelul membranei celulare prin activarea AMP ciclic-sintetazei, enzimă legată de membrana plasmatică. Sub influența acesteia, ATP intracelular se transformă în 3′5′-adenozin-monofosfat ciclic (AMP ciclic), definit de *Sutherland* și colab. „mesager secund". Concentrația AMP ciclic este foarte redusă, de valoare apropiată cu concentrația enzimelor a căror activitate o stimulează. El dispare rapid din citosol, grație fosfodiesterazelor specifice, care îl inactivează la 5′-AMP.

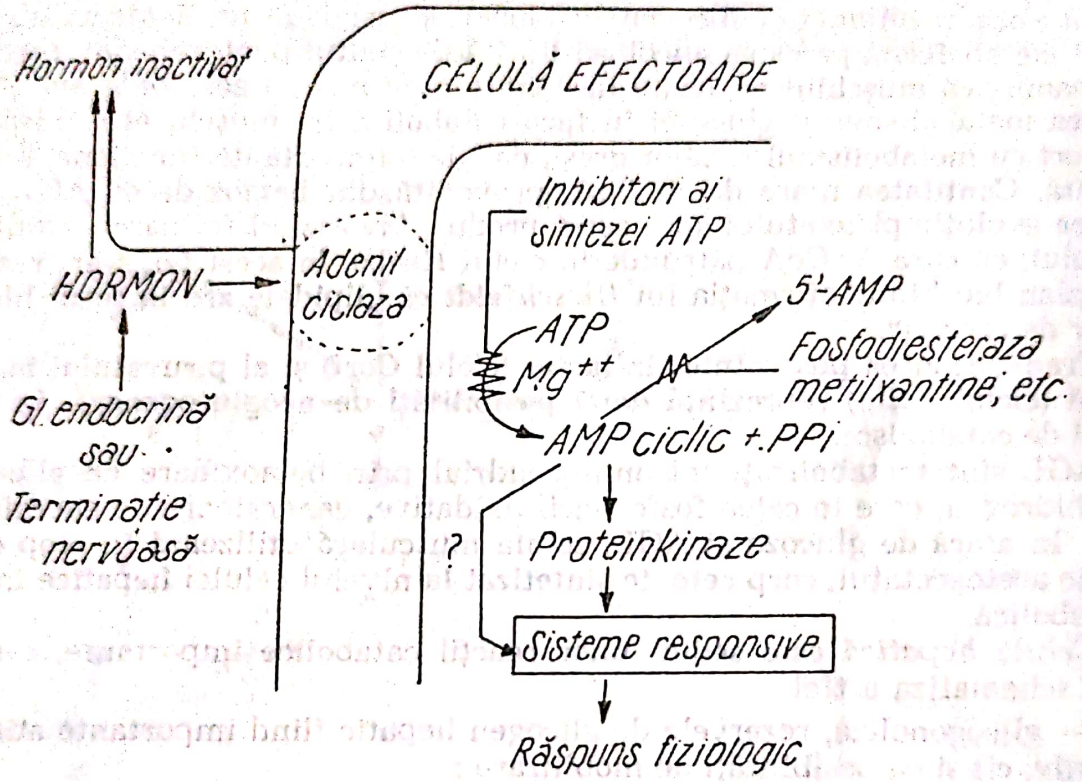


Fig. 3. — Interacțiunea hormon-celulă efectoare și metabolismul AMP ciclic (după *B. R. Rabin*, 1972).

Insulina, principalul hormon al fazei anabolice, prin favorizarea pătrunderii intracelulare a K^+, având drept consecință hiperpolarizarea celulară, inhibă adenilciclaza și scade astfel concentrația AMP ciclic din citosol.

Glucagonul dă o creștere marcată a AMP ciclic în ficat, dar are un efect mult mai redus asupra celui muscular. Epinefrina, dimpotrivă, crește cu precădere AMP ciclic din mușchi, efectul asupra celulei hepatice fiind mai redus. Creșterea AMP ciclic se asociază, de obicei, cu reacții de tip beta-adrenergic. S-a dovedit rolul lui într-o serie de situații metabolice, ca de exemplu : gliconeogeneză, cetogeneză, lipoliză, steroidogeneză, precum și acțiunea la nivelul glandei suprarenale (de stimulare a eliberării de steroizi) și a pancreasului (stimularea secreției de insulină).

Drept urmare a echilibrului dintre procesele catabolice și cele anabolice, homeostazia mediului intern este păstrată în limite foarte strînse.

Scanned with OKEN Scanner

În menținerea homeostaziei glucozei, tipul de reglare cel mai eficace și mai prompt este cel metabolic, reglarea hormonală și nervoasă intervenind doar suplimentar.

În cadrul tipului metabolic de reglare se disting :

— reglarea metabolică de tip stoichiometric (dată de concentrația intracelulară de ATP și NAD) ;

— reglarea prin modularea activității enzimelor ;

— adaptarea cantitativă a enzimelor (realizînd o reglare mai lentă decît cele două anterior menționate) ;

— reglarea prin cicluri fiziologice (ciclul glucoză-acizi grași).

Hormonii și sistemul nervos vegetativ, acționînd pe aceleași sisteme enzimatice, contribuie la perfectarea reglării metabolice. Ei intervin la nivelul receptorilor de membrană, unde unii hormoni (glucagonul, ACTH, TSH), unele substanțe de tip vegetativ (catecolaminele) sau de tip metabolic (prostaglandinele) stimulează activitatea, pe cînd alți hormoni (insulina) influențează negativ activitatea adenilciclazei.

Cei doi hormoni pancreatici, insulina și glucagonul, primul reprezentant al fazei anabolice, cel de-al doilea stimulant al fazei catabolice, intervin ca factori de bază în reglarea glicemiei. Această reglare conjugată, de tip pancreatic, este denumită sugestiv reglare alfa-beta-pancreatică. Enzimele-cheie modulate de către acești hormoni sînt :

— glicogensintetaza și piruvicdehidrogenaza, stimulate de insulină, conducînd la sinteza de glicogen și de trigliceride, cu punct de plecare Ac CoA ;

— glicogenfosforilaza și lipaza, responsabile de glicogenoliză și lipoliză, stimulate prin sistemul adenilciclază-AMPc de către hormonii fazei catabolice.

Stimulii pentru secreția de insulină și glucagon sînt deosebit de complecși, creînd posibilități multiple de perturbare. Demonstrarea prezenței somatostatinului la nivelul celulelor D pancreatice și efectul lui inhibitor asupra secreției de glucagon și a celei de insulină stimulată de glucagon, deschide noi perspective de reglare hormonală de tip pancreatic a homeostaziei glicemice.

Alterarea homeostaziei glicemice se poate face fie în sens hiperglicemic, fie în sens hipoglicemic. Cunoscînd structura și funcționalitatea etapelor metabolismului intermediar se poate înțelege cum un sindrom hiperglicemic apare fie prin deficitul principalului hormon al fazei anabolice (insulina), fie prin excesul factorilor care stimulează sistemul adenilciclază-AMPc (hormonii fazei catabolice). Frecvența crescută a diabetului zaharat subliniază importanța cunoașterii mecanismului fiziopatologic de producere (hipoinsulinism și/sau hipersecreție de hormoni hiperglicemianți) și al intervenției terapeutice în această boală.

Hipoglicemia reprezintă, dimpotrivă, o dereglare a homeostaziei glicemice, prin predominanța fazei anabolice a funcției generale metabolice. Este o situație metabolică gravă, deoarece scăderea disponibilității de glucoză are cele mai serioase repercusiuni, mai ales la nivelul unor organe și sisteme dependente marcat de glucoză (SNC). Mecanismul de producere este fie prin hipoproducție hepatică de glucoză, fie prin hiperutilizarea periferică crescută a acesteia, fie printr-un mecanism mixt.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburarea cea mai gravă a metabolismului lipidic, cu rol în patologia cardiovasculară, este modificarea cantitativă şi calitativă (primară sau secundară) a fracţiilor lipidice ale plasmei, realizînd tabloul hiperlipoproteinemiei.

În funcţie de mărimea şi de fracţia de lipide crescută (trigliceride de provenienţă endogenă sau exogenă, colesterol) se delimitează mecanismul patogenic (sinteză hepatică crescută, clearance tisular scăzut) şi se fac indicaţiile de regim şi de tratament medicamentos. Cunoaşterea insuficientă a metabolismului intermediar al lipidelor face imposibil diagnosticul şi tratamentul corect al sindromului hiperlipoproteinemic.

Acumularea exagerată de trigliceride de depozit, realizînd clinic obezitatea, este o altă perturbare — frecvent întîlnită — a metabolismului lipidic, caracterizată prin predominanţa proceselor de anabolism. Ca şi în cazul hiperlipoproteinemiilor, posibilităţile multiple de producere fac din obezitate o boală metabolică multifactorială, în care intervenţia terapeutică se cere de asemenea diferenţiată.

Echilibrul proceselor de sinteză şi de degradare ale proteinelor se reflectă la nivelul concentraţiei diverselor proteine plasmatice, care serveşte — în felul acesta — scopului diagnostic. Rolul predominant plastic, pe care îl deţin proteinele în organism, subliniază importanţa deficitului metabolic, chiar dacă este vorba despre un aminoacid izolat.

Din grupul mare al proteinelor, se desprind nucleoproteinele, molecule complexe, formate din acizi nucleici, în combinaţie cu proteine simple (protamine şi histone). Importanţa deosebită a nucleoproteinelor ţine de rolul lor în economia organismului, nucleoproteinele din nucleu reprezentînd principalul constituent al genelor, responsabile de controlul funcţiei celulare şi de transmiterea caracterelor ereditare, iar cele citoplasmatice avînd rol fundamental în sinteza proteică şi într-o serie de reacţii enzimatice celulare.

Alterarea sintezei nucleoproteinelor este incriminată într-o serie de îmbolnăviri cu caracter ereditar, în carcinogeneză şi virusologie.

Catabolismul bazelor purinice ale nucleoproteinelor (adenina şi guanina) se face prin dezaminare la hipoxantină şi xantină, ambele oxidate sub acţiunea xantinoxidazei la acid uric (figura 4). Prezenţa unor anomalii în producerea şi degradarea nucleoproteinelor conduce la o acumulare în exces a produsului final de catabolism al nucleoproteinelor — acidul uric — realizînd tabloul clinico-biologic al hiperuricemiei şi gutei.

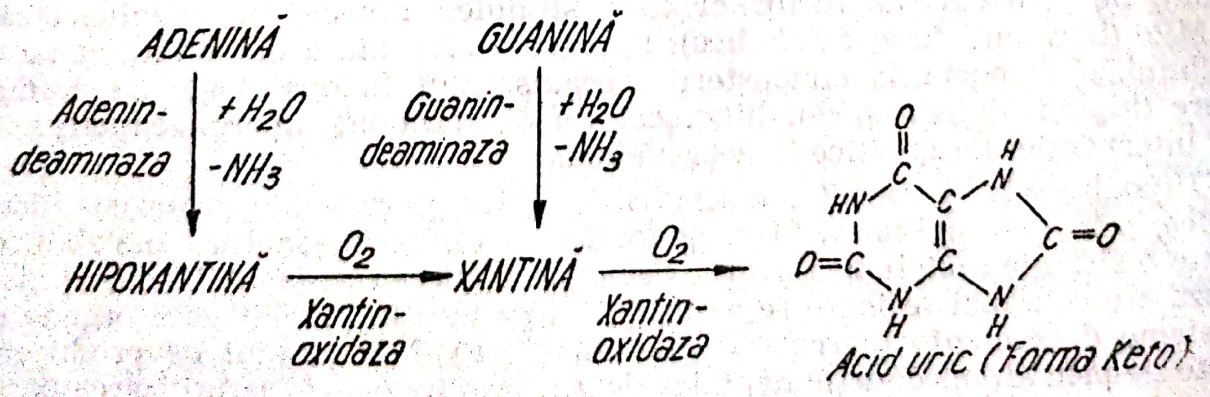


Fig. 4. — Catabolismul purinelor.

Scanned with OKEN Scanner

Analiza succintă a principalelor aspecte ale funcției generale metabolice, cu referire la aspectul anabolic și catabolic al metabolismului glucidelor, lipidelor și proteinelor scoate în evidență faptul că, practic, orice stare de boală se însoțește de modificări la acest nivel.

Din multitudinea acestor aspecte biochimice și metabolice, am ales pentru lucrarea de față doar acele situații în care perturbarea metabolică, prin intensitatea ei, caracterizează boala în cauză.

BIBLIOGRAFIE

1. **Belloiu D. D.** — Metabolismul. În : Patologia biochimică (Teodorescu-Exarcu I.), Ed. medicală, București, 1974, p. 277—375.
2. **Daneliuc I. V.** — Reglarea celulară a metabolismului glucozei și acizilor grași, Ed. Acad. R.S.R., București, 1973.
3. **Guyton A. C.** — Textbook of Medical physiology, W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1970.
4. **Harper H. A.** — Review of physiological chemistry, Lange Medical Publications, Los Altos, 1969.
5. **Teodorescu-Exarcu I.** — Patologia biochimică, Ed. medicală, București, 1974.
6. **White A., Handler Ph., Smith E. L.** — Principles of biochemistry, McGraw-Hill Book Co, New York, 1973, p. 13.

Scanned with OKEN Scanner

DIABETUL ZAHARAT

DATE GENERALE

Diabetul zaharat este cea mai frecventă boală metabolică, cu incidență în continuă creștere.

Pentru a se obține o rezolvare cît mai corespunzătoare a acestei mari probleme de sănătate publică, numită diabetul zaharat, sînt necesare — printre altele — înțelegerea tulburărilor metabolice atît de complexe, care îl caracterizează, folosirea unei terminologii și sistematizări unitare, o metodologie corectă pentru depistare și o atitudine terapeutică actuală și activă, în care rezultatele cele mai bune se pot obține numai dacă, pe lîngă instruirea medicului, există și o educație foarte bună a diabeticului.

Termenul de diabet este de origine greacă „diabeiu" și înseamnă a se scurge ca dintr-un sifon, făcîndu-se analogie cu poliuria diabeticului decompensat.

În 1674, cînd *Thomas Willis* a gustat urina diabeticilor și a constatat gustul dulce ca mierea (mellitus), s-a adăugat la termenul de diabet cel de „mellitus" și s-a făcut diferența față de diabetul insipid.

Definiție. Aceasta este încă de precizat. Pentru a ilustra în mod sugestiv cît de mult au evoluat cunoștințele în înțelegerea acestei boli, vom cita cîteva din definițiile formulate de-a lungul timpului :

— „Diabetul zaharat este o afecțiune enigmatică și rară. Bolnavii au o sete nepotolită, dar elimină mai multă urină decît cantitatea de lichide pe care o beau, deoarece carnea și oasele se topesc și se elimină prin urină. Slăbirea ia proporții mari în mod rapid și după o viață chinuită și plină de dureri, urmează destul de repede moartea" (*Araeteus* din Capadochia ; 81—138 e.n.).

— „Diabetul zaharat este o tulburare metabolică complexă și variabilă" (Comitetul de experți O.M.S. ; 1964).

— „Diabetul zaharat este o tulburare metabolică determinată genetic, care în expresia clinică completă este caracterizat prin hiperglicemie pe nemîncate, boală vasculară aterosclerotică, microangiopatie și neuropatie" (*Fajans*, 1971).

Scanned with OKEN Scanner

Noi am formulat următoarea definiție : *diabetul zaharat este o boală metabolică, de cele mai multe ori determinată genetic, cu evoluție cronică și stadială influențată de factori ecologici, caracterizată prin perturbarea inițială a metabolismului glucidic, urmată de tulburări ale metabolismului lipidic și protidic, angiopatia și neuropatia fiind elemente componente ale bolii.*

Desigur, nu pretindem că această definiție este perfectă, ci dimpotrivă sîntem convinși că ea poate fi mereu îmbunătățită. Dar vom încerca să ne explicăm pe scurt.

În primul rînd, toți medicii sînt astăzi de acord să considere diabetul zaharat drept o boală metabolică. În etiologia diabetului, factorul genetic este predominant, ceea ce a permis înțelegerea evoluției stadiale și a creat premisele acțiunii de profilaxie secundară. Recunoașterea factorilor ecologici cu rol determinant sau favorizant în apariția clinică a diabetului zaharat permite, de asemenea, aplicarea unor măsuri, care să ducă la scăderea prevalenței bolii în stadiul ei clinic.

Perturbarea metabolică se reflectă inițial asupra metabolismului glucidic și, dacă nu este corectată, antrenează perturbări și la nivelul altor verigi ale metabolismului intermediar, care în expresie clinică avansată pot să se prezinte sub forma comei hiperglicemice sau ca manifestări ale angiopatiei și ale neuropatiei diabetice.

Afirmația că angiopatia și neuropatia diabetică sînt elemente componente ale diabetului zaharat a ridicat și ridică încă o serie de discuții, întrucît unii consideră că acestea sînt complicații degenerative ale diabetului zaharat. Faptul că noi sîntem de acord cu aceia, care susțin că angiopatia și neuropatia diabetică sînt elemente componente ale bolii, îl explicăm prin înțelegerea evoluției stadiale a acestor manifestări. Angiopatia și neuropatia diabetică sînt inițiate de tulburări metabolice, care sînt caracteristice diabetului. Hiperglicemia antrenează — printre altele — creșterea glicoproteinelor, ceea ce va determina îngroșarea membranei bazale, și creșterea sorbitolului, care va antrena demielinizarea tecii Schwann. Vom înțelege astfel că nu trebuie să vorbim de angiopatie, numai cînd au apărut tulburări de vedere, datorate retinopatiei, sau dureri marcate la nivelul membrelor inferioare, datorate neuropatiei. Înțelegerea evoluției stadiale a angiopatiei și a neuropatiei diabetice permite să apreciem mai bine importanța unui tratament corect al diabetului zaharat, care să evite apariția manifestărilor clinice ale angiopatiei și ale neuropatiei.

Importanță socială. Se apreciază că diabetul zaharat este răspîndit în întreaga lume și afirmația că este un flagel social nu este exagerată. Se consideră că 1,5—2% din populația mondială suferă de diabet zaharat, ceea ce înseamnă că în lume există 60—80 de milioane de diabetici. În S.U.A., diabetul zaharat este a 3-a cauză de mortalitate, după bolile cardiovasculare și cancer. Cu cît grupa de vîrstă studiată este mai înaintată, cu atît frecvența bolii este mai mare. La persoanele în vîrstă de peste 50 de ani, frecvența este de 7—9%. În plus, nu trebuie niciodată uitat că nu sînt diabetici numai cei cunoscuți ca atare și că, la un diabetic cunoscut, există 1—2 diabetici necunoscuți. Acest adevăr subliniază sarcina permanentă de a depista diabeticii necunoscuți.

Scanned with OKEN Scanner

Mincu și colab., investigînd un lot de 8 453 de persoane, au constatat o morbiditate de 1,44%, în mediul rural, și de 3,7%, în mediul urban ; cercetări mai recente au constatat 6% în mediul urban, și 3,7%, în mediul rural.

La „Centrul de nutriție și boli metabolice" din Timișoara, există o preocupare de peste 20 de ani, pentru dispensarizarea bolnavilor de diabet zaharat ; astfel numărul bolnavilor care figurează în evidență este următorul : 456, în 1956 ; 1 205, în 1959 ; 4 100 în 1970 ; 7 180, în 1977. În ultimii ani, ne-am extins activitatea la depistarea precoce a diabetului zaharat, în primul rînd la persoane cu risc diabetogen crescut (consanguini ai diabeticilor, femei cu feți macrosomi, obezi, hiperlipoproteinemii, hiperuricemii, infarct miocardic etc.).

În acțiunea de depistare precoce a diabetului zaharat, efectuată în 1976 la un lot de 1 000 de persoane (414 bărbați și 586 femei), format din consanguinii diabeticilor, și femei cu macrosomie fetală, folosind testul de toleranță la glucoză pe cale orală (TTGO), am constatat prezența diabetului zaharat clinic la 15,8% și a diabetului zaharat biochimic la 11,3% ; au fost considerați suspecți 35,2%, iar 37,7% nu au prezentat deocamdată modificări ale TTGO. În plus, din cele 1 000 de persoane investigate, 39,4% prezentau obezitate, 30,9% — hipercolesterolemie, 10,2% — hipertensiune arterială (valori egale sau mai mari de 160/95 mm Hg).

Dérot și *Rathery* arată că în depistarea în masă se descoperă diabet zaharat în 2% din cazuri, iar în depistarea țintită la 16%.

Diabeticii nou-depistați au fost cuprinși în acțiunea de dispensarizare, celorlalți li s-au dat indicații asupra unui mod de viață și de alimentație, care să prevină în viitor instalarea diabetului zaharat, urmînd să fie recontrolați după aproximativ 5 ani.

Depistarea diabetului zaharat, în primul rînd la subiecții cu risc diabetogen crescut, este mult mai eficientă, deoarece instituirea tratamentului adecvat alături de educația sanitară a pacientului poate opri progresiunea bolii ; se speră chiar un grad de regresiune a tulburărilor metabolice, se asigură o bună capacitate de muncă, media de viață și calitatea vieții sînt asemănătoare cu ale omului sănătos, fapte care au implicații deosebite pe plan medical, social și economic.

Nomenclatură. Pentru a da același conținut unor termeni folosiți în legătură cu diabetul zaharat, Comitetul de experți O.M.S. (1964) a considerat necesar să facă unele precizări pe care ni le-am însușit și militäm pentru adoptarea lor.

Diabetul zaharat de tip juvenil este diabetul zaharat insulinodependent, cu tendință la cetoacidoză, care apare la copil și la adolescent, dar poate fi prezent și la adult și la bătrîn.

Diabetul zaharat instabil este forma de diabet zaharat de tip juvenil, deci insulinodependent, greu de echilibrat, cu tendință crescută la hiperglicemie, ca și la hipoglicemie, cu tendință marcată la cetoacidoză. De prea multe ori, această etichetă este pusă pe seama unor cazuri de diabet zaharat de tip juvenil, făcute instabile în mod iatrogen, prin schimbarea de către medic, de la o zi la alta, a dozelor și a preparatelor de insulină. *Chimènes* afirmă pe bună dreptate : „nu există decît foarte puține cazuri de diabet instabil, există mai ales diabetici fals instabili și încă foarte mulți medici (diabetologi) instabili".

Scanned with OKEN Scanner

Diabetul zaharat insulinorezistent este forma care necesită mai mult de 200 U.I. de insulină cristalină pe zi. Alţii consideră că se poate vorbi de insulinorezistenţă, cînd cantitatea de insulină necesară este peste 100 U.I./zi, sau chiar cînd sînt necesare peste 60 U.I./zi (cantitate secretată de pancreasul normal pe zi). În activitatea noastră, la cei aproximativ 7 000 diabetici, îngrijiţi pînă în prezent, numai patru au necesitat o doză mai mare de 100 U.I. insulină cristalină pe zi, pentru o perioadă mai lungă de timp şi nici unul o doză mai mare de 140 U.I. (în afara comei hiperglicemice).

Terminologia mai sus menţionată dă posibilitatea încadrării oricărei forme de diabet zaharat, iar termenii mai vechi ca diabet zaharat „gras", „slab", „consumptiv", „fragil", „frust", „uşor", „grav", „tip I", „tip II", al „graviditătii", „paradiabet", „glicozurie nervoasă", „glicozurie postalimentară" etc., nu-şi mai au nici o justificare, întrucît folosirea lor creează de multe ori confuzii, iar unii din aceşti termeni pot întîrzia diagnosticul real al diabetului zaharat.

Dorim să subliniem, odată în plus, importanţa formulării complete a diagnosticului şi în cazul diabetului zaharat; considerăm că formularea lapidară „diabet zaharat" este absolut insuficientă, ilustrînd lipsă de cunoştinţe şi poate de preocupare. De exemplu, la un diabetic cu un consanguin diabetic, insulinodependent şi cu prezenţa cetonuriei, decît să se formuleze diagnosticul „diabet zaharat", este mai corect să se formuleze „diabet zaharat primar clinic, de tip juvenil, complicat cu cetoză".

CLASIFICARE

Au existat mai multe clasificări ale diabetului zaharat de-a lungul timpului. În prezent, există un acord pentru a folosi şi criteriul etiologic, chiar dacă de foarte multe ori el nu poate fi precizat cu certitudine.

În acest sens, diabetul zaharat se clasifică astfel :

A. *Diabet zaharat primar* (genetic, ereditar, esenţial)

B. *Diabet zaharat secundar* :

— diabet zaharat pancreatic ;
— diabet zaharat endocrin ;
— diabet zaharat iatrogen.

DIABETUL ZAHARAT PRIMAR

Diabetul zaharat primar se consideră atunci cînd printre consanguinii diabeticului există cel puţin un diabetic cunoscut şi cînd o femeie a dat naştere unui copil macrosom sau a născut feţi morţi sau a avut avorturi repetate. Credem că este bine ca un diabetic, la care nu se constată nici una din cauzele care ar fi putut să determine un diabet zaharat secundar (pancreatic, endocrin, iatrogen), să fie considerat că are diabet zaharat primar. Diagnosticul real de diabet zaharat în trecutul chiar apropiat se punea mai rar şi, în plus, este posibil ca unul din consanguini să fie diabetic, dar încă nedepistat. Dacă se procedează în acest fel, medicul îşi va concentra aten-

Scanned with OKEN Scanner

ția asupra depistării diabetului zaharat între consanguinii unui caz de diabet zaharat nou-depistat și va face o operă medicală și socială de importanță inestimabilă. Iată un astfel de exemplu : S. M. are diabet zaharat din 1953. La întrebarea „are cineva diabet zaharat în familie ?", se răspunde invariabil „nu". În 1974, se face TTGO mamei S. S. (61 de ani) și tatălui S. E. (64 de ani) și se constată că ambii părinți au diabet zaharat biochimic.

Dealtfel, foarte mulți autori sînt de acord că ereditatea reprezintă cauza majoră a diabetului zaharat, că diabetul zaharat este boala ereditară cu cea mai largă răspîndire în rîndul populației. Asupra modului cum se transmite diabetul zaharat primar discuțiile continuă.

Diabetul zaharat primar are o *evoluție stadială* și cea mai admisă este următoarea :

— prediabet ;
— diabet zaharat latent ;
— diabet zaharat biochimic ;
— diabet zaharat clinic.

Prediabetul. Se încadrează în acest stadiu persoanele cu risc diabetogen crescut (consanguinii diabeticilor, obezii, îndeosebi cei androizi, femeile cu feți macrosomi de 4 000 g sau mai mult, cele cu avorturi spontane repetate, cu feți născuți morți fără o cauză evidențiabilă). Se consideră că acest stadiu începe odată cu concepția și o serie de factori, care ar ține atît de încărcătura genetică, cît și de mediu, vor face ca acest stadiu să se transforme în alt stadiu mai avansat, pînă la diabet zaharat clinic, sau subiectul respectiv în afara factorilor amintiți mai sus va rămîne pentru toată viața în stadiul de prediabet.

În stadiul de prediabet, investigațiile actuale care permit evidențierea unei tulburări a metabolismului glucidic sînt negative, inclusiv testul de toleranță la glucoză și corticoizi.

Vague definește prediabetul ca o predispoziție la diabet ceea ce constituie pentru subiectul respectiv un risc important de a fi într-o zi diabetic, iar pentru medic datoria de a se opune, atît cît este posibil, acestei evoluții.

Camerini Davalos consideră că prediabetul este un diagnostic, care trebuie pus prospectiv, atitudine cu care ne declarăm întrutotul de acord și de aceea în mod deliberat am insistat mai mult asupra acestui stadiu.

Diabetul zaharat latent este perioada în care TTGO sensibilizat cu corticoizi este pozitiv (asupra metodologiei vom reveni la prezentarea diagnosticului).

Diabetul zaharat biochimic. Acestui stadiu i s-a mai dat și numele de „asimptomatic" sau „subclinic", dar pentru că și stadiile anterioare ca prediabet și diabetul zaharat latent sînt tot asimptomatice, credem că este de preferat termenul de „biochimic".

Diagnosticul de diabet zaharat biochimic poate fi pus cu ajutorul TTGO. Atunci cînd calea orală de administrare a glucozei nu este concludentă (tulburări de absorbție a glucozei la nivelul tubului digestiv), se va executa testul de toleranță la glucoză pe cale intravenoasă. Se poate folosi și testul intravenos cu tolbutamidă *(Madison-Unger).*

Scanned with OKEN Scanner

Diabetul zaharat clinic sau manifest se caracterizează prin existența unei hiperglicemii pe nemîncate, care poate fi sau nu însoțită de glicozurie. În acest stadiu, pot fi întîlnite, dar nu obligatoriu, semnele clinice clasice, ca : poliuria, polidipsia, polifagia, slăbirea în greutate, semne clinice ale angiopatiei și ale neuropatiei diabetice.

În istoria naturală a diabetului zaharat, *evoluția de la un stadiu precoce la unul mai avansat* poate să se facă în modul următor :

— să nu aibă loc ;

— să aibă loc foarte lent, în mai mulți ani ;

— să fie rapidă, explozivă.

Primele două situații sînt întîlnite mai ales la adult, iar ultima este frecventă la copil. Stadiile evolutive ale diabetului zaharat primar nu pot fi precizate la timp, nu există limite clare și exacte între ele, fiecare poate fi mai scurt sau mai lung, pot trece ani și zeci de ani pînă să ajungă în stadiul clinic.

Înțelegerea evoluției stadiale a diabetului zaharat primar are multiple avantaje printre care :

— o glicemie normală pe nemîncate nu permite infirmarea diagnosticului de diabet zaharat în general, ci numai a stadiului de diabet zaharat ;

— un pacient cu diabet zaharat primar clinic, corect tratat numai cu regim alimentar, la care pe nemîncate se constată o glicemie în limite normale, iar glicozuria din 24 de ore este absentă, nu înseamnă că s-a vindecat de diabet zaharat, ci a trecut din stadiul clinic în stadiul biochimic (subclinic) ;

— a stabili vechimea diabetului, luînd în considerare momentul cînd s-a constatat hiperglicemia pe nemîncate, constituie o eroare, fiindcă de fapt vechimea diabetului zaharat — în cazul celui primar — corespunde cu concepția, deci vechimea diabetului zaharat este egală cu vîrsta pacientului respectiv ;

— după cum am mai arătat, înțelegerea evoluției stadiale a diabetului zaharat primar obligă atît la acțiuni de prevenire a evoluției, cît și la o depistare mai precoce a acestei boli.

Diabetul zaharat primar poate fi de *tip juvenil* sau de *tip adult* (diabetul zaharat al maturității). O asemenea precizare a formei diabetului zaharat primar clinic este foarte utilă, deoarece indică dacă este vorba de un diabet zaharat insulinodependent (insulinopriv), așa cum este diabetul zaharat de tip juvenil, sau este vorba de un diabet zaharat de tip adult, care uneori poate beneficia pentru obținerea unui echilibru metabolic foarte bun numai de regim alimentar adecvat sau/și de adăugarea antidiabeticelor orale.

Faptul că am insistat asupra diabetului zaharat primar nu înseamnă că nu recunoaștem existența diabetului zaharat secundar (pancreatic, endocrin, iatrogen). Sînt autori, care consideră că diabetul zaharat secundar reprezintă mai puțin de 5% din toate cazurile de diabet zaharat, după cum sînt alții care îl consideră mult mai frecvent. Noi sîntem de părere că adevărul este undeva la mijloc, dar credem că proporțional diabetul zaharat primar predomină evident.

Scanned with OKEN Scanner

DIABETUL ZAHARAT SECUNDAR

Diabetul zaharat secundar este o realitate, care nu poate fi contestată, şi a fost dovedit atît de fapte experimentale cunoscute, cît şi de fapte clinice. Diabetul zaharat secundar poate fi : pancreatic, endocrin, iatrogen.

Diabetul zaharat pancreatic poate fi determinat de : pancreatită acută şi/sau cronică, pancreatectomie parţială sau totală, neoplasm de pancreas, litiază de pancreas, chist de pancreas, hemocromatoză şi hemosideroză.

Diabetul zaharat endocrin apare la 30—40% din cazurile de acromegalie, în boala Cushing, în feocromocitom, mai rar în hipertiroidism şi foarte rar în boala Addison.

Diabetul zaharat iatrogen poate să apară după : glucocorticoizi, saluretice, anticoncepţionale orale, diazoxid (diuretic cu importantă acţiune hipotensivă), L-asparaginază etc. Se impune ca un diagnostic, numai cînd relaţia de la cauză la efect poate fi stabilită cu certitudine. Diabetul steroid şi cel saluretic, dacă se datoresc exclusiv medicaţiei respective, sînt reversibile. Altfel, înseamnă că steroizii sau salureticile au adus în stadiul clinic un diabet zaharat primar, care pînă atunci se afla într-un stadiu de evoluţie preclinică. Realitatea diabetului zaharat secundar obligă la măsuri, care să prevină instalarea diabetului zaharat, în unele din afecţiunile pancreatice, endocrine, cît şi în unele diabete iatrogene.

Am dori să subliniem că etichetarea diabetului zaharat ca primar sau secundar nu trebuie înţeleasă în exclusivitate, deoarece aceste forme se pot intrica. Factorii de mediu trebuie consideraţi că pot aduce un diabet zaharat primar în stadiul clinic sau pot agrava un diabet zaharat secundar. Persoanele predispuse la diabet au şanse să evite apariţia clinică a bolii, dacă evită factorii de mediu negativi.

DIAGNOSTIC POZITIV

Frecvent, diagnosticul se face în stadiul de diabet zaharat clinic, cînd există poliurie, polidipsie, polifagie, slăbire în greutate, hiperglicemie pe nemîncate, glicozurie şi uneori chiar numai după ce au apărut cetoza şi cetoacidoza diabetică.

Alteori, diagnosticul pozitiv se face numai cînd a apărut una din numeroasele complicaţii acute sau cronice ale diabetului zaharat. Poliuria, polidipsia, polifagia şi slăbirea în greutate sînt semne ale unui diabet zaharat clinic avansat. Din această cauză, noi sîntem de părere că aceste semne să fie numite „semne hipocratice“ şi este de dorit ca astăzi diagnosticul pozitiv să fie pus într-unul din stadiile preclinice, cel puţin în stadiul biochimic, cînd glicemia pe nemîncate este normală.

Acest fapt este posibil mai ales astăzi, cînd sînt cunoscuţi factorii de risc diabetogen şi cînd sînt cunoscute metode de evidenţiere a diabetului zaharat biochimic. Aceste metode sînt foarte numeroase şi dintre ele noi ne referim numai la testul de toleranţă la glucoză pe cale orală (TTGO). O me-

Scanned with OKEN Scanner

todologie unitară de efectuare și interpretare a TTGO ar permite o comparare a rezultatelor obținute de diferiți cercetători.

Dintre metodele recomandate pentru efectuarea TTGO, opiniem pentru următoarea metodă, recomandată de cei mai mulți autori, inclusiv de O.M.S.

Timp de 3 zile, anterioare efectuării TTGO, pacientul urmează un regim alimentar, care conține cel puțin 250—300 g glucide, inclusiv alimente bogate în glucide (zahăr, dulcețuri, miere, prăjituri etc.). După 12 ore de post, în dimineața probei, se efectuează glicozuria și, dacă este prezentă, se recoltează sînge pentru determinarea glicemiei ; dacă glicozuria este negativă, se efectuează TTGO. După recoltarea sîngelui, pentru determinarea glicemiei pe nemîncate, pacientul ingeră în 5 minute 100 g glucoză pulbere, dizolvată în 400 ml apă rece, la care se adaugă suc de lămîie. La 60 și la 120 de minute, se determină glicemia și glicozuria (unii recomandă determinarea glicemiei și a glicozuriei și la 30 de minute).

Interpretarea rezultatelor reprezintă subiect de discuție. Dat fiind că diabetul zaharat este o boală pentru toată viața, grija pentru diagnosticul corect se impune cu totul deosebit. În ceea ce ne privește, am adoptat interpretarea TTGO, redată în tabelul I, fiind vorba de sînge venos, iar determinarea glicemiei s-a făcut cu ortotoluidină. Pentru diagnosticul stadiului de diabet zaharat biochimic, s-a recomandat și testul intravenos cu tolbutamidă *(Unger-Madison)*.

În ultimul timp, se vorbește de modificări, care apar în diabetul zaharat biochimic, la nivel celular și tisular, care pot să fie evidențiate cu metode citologice, histologice și histochimice și care apar înaintea modificărilor metabolismului glucidic.

TABELUL I

Interpretarea testului de toleranță la glucoză
(glicemia în mg %)

Timp	Valori normale		Valori patologice	
	Sub 60 ani	Peste 60 ani	Sub 60 ani	Peste 60 ani
0	< 120	< 120	> 120	> 120
60 min.	< 180	< 200	> 180	> 200
120 min.	< 150	< 160	> 150	> 160

COMPLICAȚII

Complicațiile pot transforma la un moment dat diabeticul într-un mare invalid, cînd orice posibilități terapeutice sînt depășite. Ne gîndim, în primul rînd, la retinopatia diabetică proliferantă, care poate evolua spre cecitate, la glomeruloscleroza diabetică intercapilară, care evoluează spre insuficiență renală cronică decompensată cu uremie, și la amputația dea-

Scanned with OKEN Scanner

supra genunchiului, uneori bilaterală, din cauza gangrenei diabetice. Dar și multe alte complicații ale diabetului zaharat sînt capabile să-l omoare sau să-l transforme într-un invalid. Pentru acest motiv, ne-am luat permisiunea de a prezenta aici puțin mai pe larg unele din complicațiile diabetului zaharat, care am crezut că sînt mai puțin cunoscute. Aceste complicații vor scădea în măsură importantă, dacă diabetul zaharat va fi mai bine tratat de medic și de bolnav.

Complicațiile mai sînt uneori încă prilej de diagnostic pozitiv, tardiv desigur al diabetului zaharat. Se mai întîmplă ca o femeie cu prurit vulvar sau un bărbat cu balanită, apărute drept complicații ale diabetului zaharat, să se prezinte pe la mai mulți medici, pentru un timp destul de lung și numai în starea de cetoză să se pună diagnosticul de diabet zaharat. De asemenea, se mai întîmplă să fie operat un bolnav cu pseudoabdomen acut, drept manifestare a cetoacidozei diabetice, și numai ulterior să se pună diagnosticul de diabet zaharat. Fiecare din aceste situații ar fi fost clarificate printr-un examen de urină, pentru glicozurie și corpi cetonici, care este obligatoriu să fie efectuat la nivelul oricărui cabinet medical.

Clasificarea cea mai clară a complicațiilor diabetului zaharat este următoarea :

A. *Acute :*
- — cetoza și cetoacidoza (coma diabetică cetoacidozică) ;
- — coma diabetică hiperosmolară fără cetoacidoză ;
- — infecțiile.

B. *Cronice :*
- — angiopatia ;
- — neuropatia ;
- — nefropatia ;
- — digestive ;
- — dentare.

De multe ori, aceste complicații pot coexista la același diabetic. De exemplu, un diabetic poate prezenta concomitent angiopatie și neuropatie diabetică, plus o infecție cutanată.

În ceea ce privește angiopatia și neuropatia, care figurează aici la complicațiile cronice, noi ne-am exprimat poziția față de această problemă.

INFECȚII

Infecțiile, care apar la un diabetic, se pot manifesta sub tablouri clinice foarte diferite : infecții cutanate și mucoase (microbiene și micotice), infecții urinare, tuberculoză pulmonară. Infecțiile cutanate pot fi difuze, dar mai ales sînt localizate. Tabloul lor clinic este cel obișnuit, însă de obicei extinderea și evoluția lor este mult mai gravă, agravînd totodată în măsură importantă diabetul zaharat, pe care-l poate duce la comă diabetică.

Complicațiile infecțioase, micotice sau mixte, la diabetic se pot manifesta ca : foliculită recidivantă, furuncul, carbuncul, panarițiu, celulită, flegmon, intertrigo levuric (candidozic) la nivelul pliurilor (inghinale, submamare, axilare etc.), vulvovaginită candidozică, balanopostită.

Vulvovaginita candidozică apare mai frecvent la femeile cu diabet (se presupune că excesul de glicogen din epiteliul vaginal ar constitui un fac-

Scanned with OKEN Scanner

tor favorizant). Leziunile interesează mucoasa vaginală, labiile mici şi uneori faţa externă, cutanată a labiilor mari. Clinic, se manifestă fie prin depozite alb-cremoase, fie prin eriteme cu epiteliu subţiat şi macerat şi acoperit de un depozit albicios, fie printr-un aspect eczematiform, însoţit de o secreţie vaginală abundentă. Există prurit chinuitor, mai accentuat noaptea. La examenul local, trebuie precizat dacă este vorba de o vulvovaginită sau de un intertrigo inghinal, dată fiind terapia diferenţiată.

Tratamentul, în general, urmăreşte echilibrarea rapidă şi corectă a diabetului zaharat, deseori fiind necesară insulinoterapia. Tratamentul local constă în igienă locală atentă (spălături cu ceai de muşeţel, acid boric 1%, hipermanganat de potasiu 1‰, urmate de uscarea regiunii prin tamponare cu un prosop moale, nu prin frecare), şi aplicarea dimineaţa şi seara a pomezii redate în reţeta următoare :

Rp.	Insulină cristalină	100 U.I.
	Foliculină	10 000 U.I.
	Tetraciclină	1 g
	Hidrocortizon acetat	4 fiole (100 mg)
	Vitamina A	1 fiolă
	Lanolină } aa	35 g
	Vaselină }	

D.s. extern în regiunea vulvară.

Balanopostita se manifestă printr-o inflamaţie balanoprepuţială, caracterizată prin eritem edematos umed şi prurit. În şanţul prepuţial, se constată un depozit alb-cenuşiu. Mucoasa este roşie violacee, acoperită de un depozit alb-slăninos. Prezintă tenacitate la tratamentul local, dacă nu se tratează concomitent şi diabetul zaharat. De multe ori, este necesară circumcizia.

La *nivelul pielii*, care deseori este oglinda unor modificări multiple şi complexe care au loc în întregul organism, se mai poate constata : necrobioza lipoidică (după unii, exclusiv în diabetul zaharat), xantoame eruptive, xantocromie palmoplantară, sindrom Werner, dermatită buloasă şi eczematoasă, psoriazis, boală Dupuytren, sclerodermie.

Tuberculoza pulmonară este astăzi mult mai rar constatată la diabetici şi, bineînţeles, mai ales la aceia care nu sînt trataţi sau sînt trataţi incorect. Tuberculoza pulmonară îmbracă de multe ori un tablou clinic asimptomatic, fiind o descoperire radiologică. Credem că este util ca toţi diabeticii, şi în primul rînd cei insulinodependenţi, să fie controlaţi radiologic semestrial.

Existenţa unei tuberculoze pulmonare impune un tratament corect atît al tuberculozei pulmonare, cît şi al diabetului zaharat. Nu este lipsit de interes ca toţi bolnavii de tuberculoză pulmonară depistaţi să fie investigaţi şi pentru existenţa unui diabet zaharat, pînă atunci necunoscut.

ANGIOPATIA DIABETICĂ

Angiopatia diabetică include modificările vasculare întîlnite în diabetul zaharat şi se sistematizează ca :

— microangiopatie (interesarea arteriolelor, capilarelor şi venulelor) ;
— macroangiopatie (interesarea vaselor mijlocii şi mari).

Scanned with OKEN Scanner

Microangiopatia diabetică are ca element morfologic predominant îngroşarea membranei bazale a capilarului, la care se adaugă şi o hiperplazie a celulelor endoteliale ale arteriolelor şi ale capilarelor. Apariţia acestor modificări este atribuită depunerii de glicoproteine în peretele vaselor terminale.

S-au emis o serie de ipoteze că apariţia şi evoluţia microangiopatiei diabetice ar fi independente de gradul şi de vechimea perturbării metabolice a diabetului. În ceea ce ne priveşte, pe baza observaţiei clinice personale de-a lungul anilor, sîntem de părere că microangiopatia în stadiile ei clinice este mai frecventă la diabeticii trataţi corect sau care s-au tratat incorect.

Bloodworth a studiat microangiopatia la două loturi de cîini cu diabet zaharat prin pancreatectomie şi a constatat că la lotul la care diabetul zaharat a fost corect tratat nu au apărut semne de microangiopatie, iar la lotul incorect tratat a apărut microangiopatie. Această experienţă a dovedit şi faptul că microangiopatia apare şi în diabetul zaharat secundar, fapt dovedit şi de apariţia microangiopatiei în diabetul zaharat cu hemocromatoză (diabet bronzat) sau în diabetul zaharat după pancreatită acută.

În evoluţia stadială a microangiopatiei diabetice, s-a descris iniţial un stadiu funcţional, după care apar modificările morfologice.

Retinopatia diabetică (R.D.) este complicaţia oculară cel mai frecvent observată în diabetul zaharat şi reprezintă o cauză importantă a cecităţii, mai ales la persoanele între 40 şi 60 de ani.

Modificările constatate la *examenul fundului de ochi* au permis clasificarea stadială a R.D. Dintre multiplele clasificări propuse cea mai practică o considerăm pe următoarea :

— retinopatia diabetică simplă ;
— retinopatia diabetică preproliferantă ;
— retinopatia diabetică proliferantă.

Modificările iniţiale, care se constată în R.D. simplă, sînt reprezentate de dilataţii venoase şi se vorbeşte în acest stadiu de microangiopatie funcţională, care este reversibilă, după un tratament corect al diabetului zaharat şi un tratament vasoprotector. După acest stadiu, urmează alterări vasculare şi tisulare ireversibile. Retinopatiei degenerative îi succede retinopatia proliferantă, în care se constată neovascularizaţie, proliferări fibroase şi hemoragii ale vitrosului, care pot fi urmate de decolare de retină. Evoluţia retinopatiei nu este o fatalitate şi la un moment dat se poate opri sau încetini, astfel încît a face totdeauna un prognostic grav este o greşeală.

Tratamentul R.D. este din nefericire încă nesatisfăcător. El trebuie să fie în primul rînd profilactic. Date fiind relaţiile, care există între circulaţia retiniană şi circulaţia sistemică, se recomandă să se trateze cu grijă hipertensiunea arterială. Controlul tensiunii arteriale este deosebit de important, în caz de neovascularizaţie retiniană, pentru că aceste vase noi au o tendinţă foarte crescută la sîngerare. La originea hemoragiilor retiniene, apărute brusc, aparent banale, pot fi o serie de factori ca : aplecarea bruscă a capului (de exemplu pentru a lega şireturile la pantofi), un exerciţiu brusc (ridicarea unei valize grele), un stress psihic, un efort mare de defe-

Scanned with OKEN Scanner

cație, situații care trebuie absolut evitate. Se va indica bolnavului cu R.D. să doarmă cu capul mai ridicat, să evite constipația, la nevoie cu ajutorul laxativelor, să nu ridice greutăți mai mari de 5 kg, să evite gimnastica violentă și cînd o face să fie în poziție culcată, să evite raporturile sexuale în perioada de pericol crescut de hemoragie retiniană.

Tratamentul constă în : protectori vasculari *(Tarosin, Rutosid,* Diamicron) ; agenți antiagreganți plachetari *(Acid acetilsalicilic,* Aspirin ; Persantin) ; agenți normolipemianți *(Clofibrat) ;* heparină *(Heparină),* în trombozele totale sau parțiale ale venei centrale a retinei, care poate determina o cecitate brutală sau scăderea importantă a acuității vizuale. În plus, s-au mai indicat : anabolizante *(Madiol, Naposim,* Deca-Durabolin) ; ciancobalamină *(Vitamină* B_{12}*),* în doze mari ; dobesilat de calciu (Doxium). În ultimii ani, se acordă atenție tratamentului prin fotocoagulare cu laser sau xenon, în stadii de evoluție puțin avansate, înaintea apariției neovascularizației epiretiniene sau epipapilare. În faze mai avansate, se practică diatermocoagularea sau vitrectomia. Tratamentul chirurgical al retinopatiei diabetice constă în hipofizectomie chirurgicală, radiologică sau cu izotopi (aur sau ytrium), metoda fiind încă discutată.

MACROANGIOPATIA DIABETICĂ

Macroangiopatia diabetică include leziunea vasculară, localizată la nivelul arterelor de calibru mijlociu și mare : artere coronare, artere cerebrale, artere ale membrelor inferioare.

Macroangiopatia diabetică și complicațiile ei constituie astăzi prima cauză de moarte a diabeticilor. Dacă afecțiunile cardiovasculare antrenează decesul la aproximativ 50% din populația generală, ele sînt întîlnite drept cauza de mortalitate la 75—80% din diabetici.

Macroangiopatia diabetică se suprapune arteriopatiei diabetice (deci nu arterită diabetică). Arteriopatia diabetică (A.D.) este generalizată ca manifestare morfologică, dar predomină din punct de vedere clinic la un nivel sau altul.

Macroangiopatia diabetică are unele particularități, care o deosebesc de arterioscleroza obliterantă.

Toate studiile făcute pe un număr mare de diabetici, a căror boală era cunoscută de mulți ani, au arătat că diabeticii fac ateroscleroză la o vîrstă mai precoce, leziunile sînt mai accentuate și mai frecvente, în comparație cu nediabeticii.

Mediocalcoza Mönckeberg se constată mai frecvent la diabetici, mai ales la nivelul arterelor interosoase de la nivelul picioarelor.

Incidența macroangiopatiei diabetice interesează în măsură aproximativ egală cele două sexe.

În ceea ce privește corelațiile, care există între microangiopatia și macroangiopatia diabetică, s-au dus și se duc în continuare o serie de discuții. O serie de autori afirmă că ambele interesări vasculare sînt în măsură importantă secundare perturbărilor metabolice existente în diabetul zaharat. Se consideră că microangiopatia, localizîndu-se în vasa vasorum, ar favo-

Scanned with OKEN Scanner

riza perturbările, care apar la nivelul arterelor, și ar accelera apariția macroangiopatiei diabetice.

În continuare, vom face unele referiri la manifestările cele mai frecvente ale macroangiopatiei diabetice (arteriopatie diabetică).

Arteriopatia coronariană și a arterelor cerebrale

Arteriopatia coronariană este mai frecventă la diabetici și ea reprezintă cauza frecventă de moarte a acestora. Angina pectorală și infarctul miocardic pot să apară la o persoană, care nu era cunoscută ca diabetică. Din această cauză, considerăm că este obligatoriu ca oricărui bolnav cu angină pectorală sau care a avut infarct miocardic să i se facă un TTGO înainte de părăsirea spitalului, pentru a nu pierde prilejul diagnosticării diabetului zaharat biochimic și a indicațiilor terapeutice care se impun. Se apreciază, și lucrările noastre confirmă aceasta, că TTGO este patologic la 50—60% din bolnavii cu infarct miocardic, necunoscuți ca diabetici. Diabetul zaharat este considerat, pe bună dreptate, drept unul din factorii de risc importanți ai infarctului miocardic. Este posibilă apariția unor forme nedureroase de infarct miocardic, ceea ce se explică prin existența neuropatiei diabetice. Uneori, o decompensare bruscă a diabetului zaharat, fără cauză aparentă, poate fi datorată instalării unui infarct miocardic, care nu are manifestare clinică.

Tratamentul infarctului miocardic propriu-zis apărut la un diabetic este același ca la un nediabetic, iar diabetul zaharat va fi tratat în raport cu forma clinică, acordîndu-se atenție particulară evitării hipoglicemiei.

Arteriopatia diabetică a arterelor cerebrale poate determina apariția unui accident vascular cerebral trombotic. Problema se pune în același mod ca pentru arteriopatia coronariană.

Arteriopatia membrelor inferioare

Arteriopatia membrelor inferioare, cea mai frecventă localizare, în cadrul arteriopatiei arterelor periferice, se deosebește de arteriopatia aterosclerotică, prin frecvența egală la cele două sexe și prin localizarea mai distală, mai ales la nivelul arterelor gambei. Arteriopatia diabetică la membrele inferioare prezintă aceeași evoluție în patru stadii ca arteriopatia aterosclerotică, și anume :

— *Stadiul I* este, de obicei, asimptomatic sau prezintă o simptomatologie necaracteristică : senzație de oboseală și răceală la nivelul membrelor inferioare, parestezii, vagi tulburări de sensibilitate. La examenul obiectiv, pulsul la arterele piciorului (pedioasă și tibială posterioară) este absent. Pentru a diagnostica precoce o arteriopatie diabetică a membrelor inferioare, este obligatoriu ca periodic (trimestrial sau semestrial), la fiecare diabetic, în cadrul dispensarizării să se examineze pulsul la arterele piciorului. În orice caz, examenul clinic este mai important decît oscilometria.

Scanned with OKEN Scanner

— *Stadiul al II-lea* se caracterizează prin apariţia claudicaţiei intermitente (ischemia de efort). Durerea localizată la nivelul membrului inferior, determinată de claudicaţia intermitentă, are următoarele caractere :

— durerea apare după mers rapid (2 paşi pe secundă) ;
— durerea obligă la încetinirea mersului sau la repaus ;
— durerea dispare în cel mult 10 minute, după încetarea efortului ;
— durerea nu dispare dacă mersul continuă ;
— durerea nu apare niciodată în repaus.

De multe ori, durerile artrozice sînt considerate claudicaţii intermitente.

— *Stadiul al III-lea* se caracterizează prin durere continuă şi progresivă la nivelul gambelor sau al picioarelor în clinostatism, care se ameliorează cînd gambele sînt aşezate în poziţie atîrnată la marginea patului. Apariţia durerii de decubit reflectă o gravă tulburare a irigaţiei sanguine, accentuată de scăderea presiunii de perfuzie în clinostatism, cînd se accentuează şi staza venoasă. Apariţia stadiului al III-lea marchează faza de ischemie decompensată şi riscul apariţiei gangrenei este foarte mare.

— *Stadiul al IV-lea* se caracterizează prin ulceraţie şi/sau necroză, stadiu care va fi descris separat, la prezentarea gangrenei diabetice. Trebuie subliniat că, la nivelul piciorului diabetic, se constată foarte frecvent şi neuropatia diabetică, care se asociază cu arteriopatia diabetică şi se vorbeşte, în acest caz, de „piciorul diabetic".

Diagnosticul precoce al arteriopatiei diabetice la membrele inferioare permite o serie de indicaţii de igienă locală, terapie medicamentoasă, fizioterapie sau tratament chirurgical, care să prevină evoluţia arteriopatiei şi apariţia gangrenei diabetice.

Tratamentul arteriopatiei diabetice a membrelor inferioare — deocamdată — este în primul rînd profilactic, prin depistarea precoce a diabetului zaharat şi tratarea lui corectă. Tratamentul propriu-zis al arteriopatiei diabetice a membrelor inferioare necesită respectarea cu stricteţe a următoarelor *indicaţii*, pe care foarte mulţi bolnavi nu le cunosc :

— tratamentul corect şi permanent al diabetului zaharat ;

— interzicerea definitivă a fumatului ; se va spune diabeticului că are de ales între ţigară şi picior, insistînd asupra pericolului major, pe care îl prezintă continuarea fumatului (va fi mai convingător medicul care nu fumează) ;

— baie zilnică la picioare cu apă călduţă (temperatura apei se încearcă cu cotul, deoarece, din cauza neuropatiei asociate, diabeticul nu o poate aprecia corect cu piciorul şi există riscul arsurii) ; se şterg picioarele prin tamponare cu un prosop moale ; se usucă bine tegumentele interdigitale ; se masează călcîiele cu cremă „Nivea" pentru picioare, pentru a evita apariţia fisurilor, loc de pătrundere a microbilor ; în caz de transpiraţie la nivelul picioarelor, după spălare şi uscare se face pudraj cu talc ;

— tratamentul corect, după indicaţia medicului dermatolog, al epidermofiţiilor interdigitale, care pot produce fisuri urmate de infecţii ;

— încălţăminte comodă, călduroasă şi mai largă, pentru a evita orice compresiune la nivelul piciorului ;

— interzicerea jartierelor, ca şi a oricăror poziţii, care ar jena circulaţia arterială la nivelul piciorului, cum ar fi aşezarea unui picior peste celălalt ;

Scanned with OKEN Scanner

— evitarea oricărui traumatism la nivelul piciorului, a oricărei leziuni cutanate ; se va insista să nu se lovească la nivelul picioarelor, să poarte întotdeauna papuci în casă, cînd face baie în rîu, în mare sau cînd merge pe plajă (o plajă cu nisip foarte fierbinte poate produce arsuri grave, nefiind posibilă aprecierea căldurii din cauza neuropatiei) ; se va atrage atenţia pedichiuristului că nu este admisă nici cea mai mică rană ; dacă îşi taie singur unghiile trebuie să fie foarte atent, iar atunci cînd a scăzut acuitatea vizuală, tăierea unghiilor să o facă un membru al familiei, care vede bine şi căruia nu-i tremură mîinile ; unghiile să fie tăiate transversal ; de asemenea, bolnavul nu îşi va tăia singur bătăturile ;

— interzicerea, în tratamentul unor răni la picior, a substanţelor chimice corosive ca formol, tinctură de iod, clavusin etc. ;

— evitarea frigului la nivelul picioarelor ; bolnavul va purta ciorapi de bumbac şi iarna ciorapi de lînă (niciodată ciorapi din fibre sintetice) ; ciorapii se vor schimba zilnic ;

— nu se vor aşeza niciodată picioarele, pentru a fi încălzite, pe obiecte fierbinţi (radiator, sobă, sticlă cu apă fierbinte etc.), existînd riscul arsurilor şi a tuturor consecinţelor, inclusiv amputaţia ;

— evitarea apariţiei escarelor la nivelul regiunii sacrate sau la nivelul călcîielor, cînd bolnavul este obligat să rămînă mai multă vreme în repaus la pat.

Diabeticul va fi sfătuit ca atunci cînd a apărut o rană oricît de mică, o flictenă sau o infecţie la nivelul picioarelor să se prezinte imediat la medic.

Am insistat poate prea mult asupra acestor aspecte, deoarece noi am trăit şi trăim încă prea des drama gangrenei diabetice şi a amputaţiei înalte. Din această cauză, insistăm asupra măsurilor, care pot preveni gangrena diabetică, oricînd şi oriunde avem prilejul să o facem. Noi medicii greşim de multe ori prin aceea că nu dăm indicaţii complete bolnavilor, presupunînd că ar trebui să aibă o serie de cunoştinţe, pe care de fapt nu le au şi nu au de unde să le aibă, dacă noi nu le vom spune cu răbdare ce au de făcut, cum să se comporte în general în cadrul unei vieţi igienice, raţionale, pentru a-şi păstra sănătatea fizică şi psihică.

În cadrul tratamentului arteriopatiei diabetice dorim să insistăm asupra rolului pozitiv, pe care îl are *mersul pe jos*, considerat că produce un foarte bun efect vasodilatator, dar el trebuie efectuat în aşa fel încît să evite apariţia claudicaţiei intermitente. Dacă arteriopatul respectiv ştie că îi apare claudicaţia intermitentă după 50 de paşi, el se va opri şi se va odihni cîteva minute după 40 de paşi şi procedînd astfel va beneficia de efectul favorabil al mersului.

Alte *metode fizice* sînt : schimbarea poziţiei degetelor de la picioare, mişcările circulare ale membrelor inferioare, genuflexiunile, urcarea treptelor, toate acestea influenţînd pozitiv aportul sanguin la nivelul membrelor inferioare.

În *tratamentul medicamentos*, anticoagulantele corect utilizate pe o perioadă îndelungată au un rol pozitiv.

Din experienţa proprie, sîntem convinşi că vasodilatatoarele, administrate în artera femurală comună a membrului inferior afectat, cînd este necesar bilateral, au un rol foarte bun. Astfel, pe această cale se pot admi-

Scanned with OKEN Scanner

nistra : adenozintrifosfat monosodic în soluţie apoasă 1% *(Fosfobion)* 40—50 mg, heparină *(Heparină)* 5 000 U.I., lidocaină 1% *(Xilină)* 10 ml, sulfat de magneziu 20% 3—4 ml.

Se mai pot administra : tolazolină (*Tolazolin*), nicotinamidă (*vitamină PP*), procaină clorhidrică în soluţie apoasă 2% (*Gerovital H_3*) etc. Este foarte important ca injecţia intraarterială să se execute cu deosebită grijă, cu un ac de calibru nu prea mare, cu bizou scurt, administrarea să fie foarte lentă (7—10 minute), tamponare corectă timp de cîteva minute după injecţie. Numai astfel, se evită traumatizarea importantă a arterei, deoarece injecţiile intraarteriale incorect făcute pot mai mult să strice decît să ajute.

Vasodilatatoarele, administrate pe cale generală, îşi exercită efectul mai ales la nivelul teritoriilor sănătoase, unde cresc irigaţia cu 200%, diminuînd debitul sanguin la nivelul membrului inferior afectat cu 50%.

Administrarea prin perfuzie lentă intraarterială a vasodilatatoarelor asigură o acţiune mai durabilă cu un efect hemodinamic mai evident.

Tratamentul balnear (Buziaş, Vatra Dornei) şi fizioterapia corect indicată şi aplicată are efecte favorabile.

Tratamentul chirurgical reprezentat prin simpatectomie lombară şi prin by-pass cu autogrefă venoasă, cînd este posibil, pot veni în discuţie, după ce tratamentul conservator corect nu a dat rezultatele dorite.

NEUROPATIA DIABETICĂ

Neuropatia diabetică reprezintă o componentă a diabetului zaharat, avînd un substrat morfologic particular, manifestîndu-se la un moment dat prin semne funcţionale, clinice şi morfologice, legate de afectarea sistemului nervos periferic (motor, senzitiv şi vegetativ).

Frecvenţa neuropatiei diabetice este diferit apreciată în literatură, după semnificaţia pe care autorii o dau acestei manifestări. Astfel, cifrele care se citează sînt cuprinse între 0,1—93%, ceea ce arată în mod concludent divergenţa punctelor de vedere. Dacă vom considera neuropatia în sensul celor afirmate de noi, se poate vorbi de frecvenţa stadiului clinic al neuropatiei şi de frecvenţa diferitelor localizări ale neuropatiei diabetice.

În ceea ce priveşte *sistematizarea neuropatiei diabetice*, nu există una acceptată de toţi autorii. Redăm una din acestea :

1. *Polineuropatia simetrică predominant distală senzitivă* (neuropatia diabetică senzitivă) cu formele :
   — pseudotabetică ;
   — hiperalgică.
2. *Neuropatia asimetrică motorie*, adesea proximală cu formele :
   — mononeuropatie (cubital, median, femural, sciatic, nervi cranieni) ;
   — mononeuropatie multiplă ;
   — radiculopatie ;
   — neuropatie vegetativă (autonomic visceral neuropathy).

Neuropatia sistemului nervos vegetativ, mai puţin cunoscută, se poate manifesta foarte variat. Astfel, la ochi poate determina paralizia muşchilor extraoculari, modificări pupilare ; la nivelul tractului gastrointestinal — neuropatia esofagiană, gastropareza diabeticilor, enteropatia diabetică, sin-

drom de malabsorbție, diaree pancreatică ; la nivelul tractului genitourinar — disfuncție vezicală neurogenă, vezică neurogenă, ejaculare retrogradă, impotență ; la nivelul articulațiilor — artropatia neuropată ; alte manifestări : hipotensiune ortostatică, anhidroză, instabilitate vasomotorie.

PATOGENIE

Deși patogenia neuropatiei diabetice este în continuare subiect de discuție, două teorii sînt totuși cele mai susținute : teoria metabolică și teoria vasculară.

Teoria metabolică afirmă drept mecanism important în apariția neuropatiei diabetice creșterea fructozei, a sorbitolului și a mioinozitolului, secundare alterării metabolismului glucozei. Nervul izolat răspunde la creșteri semnificative ale glicemiei, printr-o creștere a formării de sorbitol și prin retenția lui în celula nervoasă, antrenînd apariția unei leziuni, care duc la scăderea conductibilității nervoase. Sinteza fructozei din glucoză influențează negativ activitatea metabolică a celulelor Schwann și apare demielinizarea segmentară, întrucît celulele Schwann sînt responsabile de formarea și conservarea tecii de mielină. S-a constatat histologic hiperplazia membranei bazale a celulei Schwann, aceasta fiind de patru ori mai groasă decît în mod normal.

Cilindraxul nu ar fi interesat, în mod evident, cel puțin la început, dar mai tîrziu apar și modificări ale axonilor. La diabeticii cu neuropatie, a fost evidențiat și un blocaj sau o întîrziere în utilizarea acidului piruvic.

Neuropatia ar fi determinată de un deficit metabolic reversibil, produs prin tratament inadecvat al diabetului, care afectează fibrele groase din nervi și din rădăcini și chiar pericarionii din cornul anterior și din ganglionii spinali.

Mai recent, în neuropatia diabetică dureroasă s-au constatat alterări în fibrele puțin mielinizate și amielinice, care transmit excitațiile vegetative și excitațiile dureroase protopatice. În general, se consideră că leziunile segmentare mielinice internodale, ca și nodale, sînt urmarea unei tulburări în celula Schwann, care ia uneori aspectul unui bulb de ceapă.

Desigur, intensitatea diferitelor modificări metabolice și perioada de timp, în care au avut loc, influențează stadiul și gravitatea neuropatiei diabetice, care în general este în concordanță cu vechimea diabetului zaharat și cu gradul dezechilibrului metabolic.

Pentru a evidenția legătura între corectarea tulburării metabolice și regresia semnelor de neuropatie, se citează remiterea neuropatiei din cetoacidoza diabetică, odată cu echilibrarea diabetului.

Teoria vasculară susține că mecanismul patogenic al neuropatiei diabetice este reprezentat prin microangiopatia din vasa nervorum, ceea ce ar antrena apariția de tulburări ale microcirculației sistemului nervos. Acest mod de a vedea lucrurile ar explica foarte bine caracterul dispersat al neuropatiei diabetice. Se afirmă de aceea că frecvența neuropatiei diabetice este în raport cu durata și cu severitatea angiopatiei.

Scanned with OKEN Scanner

Asocierea frecventă a neuropatiei, cu retinopatia și cu glomeruloscleroza intercapilară (triopatia diabetică) este considerată o dovadă în plus a rolului microangiopatiei din vasa nervorum în apariția neuropatiei.

În înțelegerea prezentată de noi a neuropatiei diabetice, credem că admiterea concomitentă în mecanismul patogenic al neuropatiei diabetice a factorului vascular și a celui metabolic reprezintă cea mai judicioasă interpretare. Tulburarea metabolică, enzimatică etc., din diabetul zaharat în toată complexitatea ei, astăzi cunoscută încă insuficient, determină modificări la nivelul sistemului nervos periferic și vegetativ, pe care microangiopatia le completează și le agravează.

TABLOU CLINIC

De obicei, diagnosticul poate fi precizat, numai atunci cînd este cunoscută existența neuropatiei diabetice și cînd o serie întreagă de simptome foarte polimorfe acuzate de pacient capătă din partea medicului semnificația corectă. Astfel, diferitele suferințe datorate neuropatiei diabetice sînt atribuite altor afecțiuni, ceea ce era foarte frecvent chiar în trecutul relativ apropiat și ceea ce se mai întîlnește și în prezent. Trebuie subliniat că manifestările clinice atît de diverse ale neuropatiei diabetice pot să apară la un pacient, care nu era cunoscut ca diabetic, iar diagnosticul de diabet zaharat poate fi sugerat prin existența neuropatiei.

Vom prezenta în continuare cele două forme de neuropatie diabetică : periferică și viscerală.

Neuropatia diabetică periferică se manifestă cel mai frecvent la nivelul membrelor inferioare. Tulburările cele mai frecvente sînt senzitive, mai rar motorii, dar pot fi asociate, predominînd unele sau altele.

Tabloul clinic este dominat de parestezii și durere. Parestezиile sînt descrise de bolnav ca senzație de răceală, furnicături, înțepături sau arsuri la nivelul picioarelor.

Durerea poate fi absentă sau surdă, iar alteori ascuțită ca o crampă, ca o arsură insuportabilă. Durerea se intensifică noaptea și se ameliorează prin mers, ceea ce o diferențiază de durerea din arteriopatie. Uneori, pielea de la nivelul genunchilor și picioarelor este atît de sensibilă, încît bolnavul nu poate suporta atingerea lenjeriei de pat.

La examenul obiectiv, se poate constata sensibilitate la palparea gambelor. La nivelul jumătății inferioare a gambelor și la nivelul piciorului, de obicei bilateral, sensibilitatea tactilă, termoalgică și profundă este modificată. Dispariția sensibilității tactile și termoalgice explică posibilitatea apariției de arsuri la nivelul picioarelor, atunci cînd bolnavul face băi în apă fierbinte, fără a-și da seama de temperatura foarte ridicată a acesteia. atunci cînd pune picioarele pe un radiator electric fierbinte, pe soba fierbinte sau cînd merge pe o plajă cu un nisip fierbinte.

Modificarea sensibilității profunde este evidențiată de diminuarea sau abolirea sensibilității vibratorii la nivelul piciorului, gleznei, maleolelor, uneori chiar pe tibie.

Tulburările motorii sînt evidențiate prin diminuarea forței musculare sau prin abolirea reflexelor osteotendinoase și, în primul rînd, a reflexului

Scanned with OKEN Scanner

ahilian. Există, în plus, modificări la nivelul musculaturii gambei, iar o serie de investigații electrofiziologice evidențiază modificări ale electromiografiei și ale vitezei de conducere la nivelul nervilor.

Neuropatia, mai ales la tineri, se poate prezenta uneori ca o suferință acută sau subacută, cu un tablou clinic zgomotos, reprezentat prin dureri fulgurante, cu caracter rebel. Durerea este rezistentă la antialgice, iar hipersensibilitatea piciorului face mersul foarte dificil. Acești bolnavi sînt iritabili și depresivi, elemente care pot domina tabloul clinic. Suferința este atît de mare încît apare gîndul sinuciderii.

Neuropatia acută sau subacută poate avea un prognostic favorabil, simptomatologia clinică atît de zgomotoasă la un moment dat, poate să aibă tendință la regresie, după cîteva săptămîni sau luni, de obicei între 3 și 12 luni, însă poate recidiva.

Neuropatia diabetică se poate prezenta și ca o mononeuropatie, cu atingerea unui nerv spinal sau al unui nerv cranian (cel mai frecvent perechile a III-a și a VI-a). Cînd sînt interesate perechile a III-a și a VI-a de nervi cranieni, atingerea este unilaterală. De reținut, că paralizia oculară se poate asocia cu o cefalee intensă, ceea ce pune problema unui anevrism intracranian.

În neuropatia diabetică, s-a constatat creșterea albuminorahiei la 80% din cazuri, constatîndu-se valori între 50 și 200 mg%, fără creșterea elementelor în sedimentul lichidului cefalorahidian.

Diagnostic diferențial. Ar fi o greșeală să se pună diagnosticul de neuropatie diabetică, cînd de fapt ar fi vorba de o altă afecțiune, care îmbracă un tablou clinic cu unele nuanțe apropiate, cum sînt următoarele afecțiuni : poliarterita nodoasă, anemia pernicioasă, siringomielia, sindromul Guillain-Barré, spina bifida, mielita inflamatorie acută, scleroza multiplă, poliomielita, polimiozita, miopatiile dismetabolice, mielita necrotică subacută, amiotrofia sifilitică, compresiunea radiculară la nivelul coloanei lombare (produsă de discopatie), polinevrita toxică (alcool, metale grele, sulfamide, izoniazidă), boala Paget, metastazele osoase.

Evoluția și *prognosticul* neuropatiei diabetice periferice sînt imprevizibile. În formele acute și subacute, există posibilitatea unei ameliorări după săptămîni sau luni de zile, dar și riscul recidivei. În forma cronică, durerile minore și parestezиile par să aibă un prognostic favorabil. Unele tulburări sînt insidioase, progresînd lent și ireversibil, bolnavii prezentînd invaliditate și suferințe prelungite.

Neuropatia sistemului nervos autonom se datorește interesării segmentelor sistemului nervos simpatic și parasimpatic.

Localizarea procesului neuropat, la nivelul fibrelor simpatice, care inervează vasele, determină o *instabilitate vasomotorie*. După expunerea la frig, spasmul vascular este prelungit, motiv pentru care adesea diabeticii se plîng de senzație de frig, mai ales la nivelul picioarelor, mai rar la nivelul mîinilor.

Hipotensiunea ortostatică la diabetici este considerată ca o dovadă a neuropatiei sistemului nervos autonom și este consecutivă vasoconstricției periferice. Simultan, este posibil să existe modificări ale reflexelor cardiovasculare. De exemplu, există un răspuns anormal la proba Valsalva, caracterizat prin absența bradicardiei reflexe.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările digestive neuropate pot să apară la toate etajele tubului digestiv, prezentînd o simptomatologie funcţională foarte variabilă, cum sînt : diskinezia esofagiană, gastropareza şi gastroplegiile, atonia vezicii biliare (ar explica frecvenţa crescută a litiazei biliare la diabetici), enterocolopatia diabetică (exprimată prin diaree cronică nocturnă sau postprandială), atonie colică.

Manifestări genitourinare : atonia vezicii urinare, ejaculare retrogradă, tulburări genitale şi impotenţă. Potenţa depinde şi de starea sistemului nervos vegetativ. Întrucît nervii responsabili de micţiune sînt responsabili şi de erecţie, vezica neurogenă se însoţeşte adesea de impotenţă.

Anhidroza, care poate fi şi ea determinată de neuropatia diabetică a sistemului nervos autonom şi care predomină în general în jumătatea inferioară a corpului, se însoţeşte uneori de o transpiraţie excesivă a jumătăţii superioare a corpului, cu intoleranţă subiectivă la căldură.

Amiotrofia diabetică este o atrofie, însoţind o pareză îndeosebi a muşchilor coapsei şi a centurii pelvine. Bolnavul nu se mai poate ridica de pe scaun fără ajutorul mîinilor şi are dificultăţi cînd urcă scările. Simptomatologia se ameliorează, de obicei, după cîteva luni, fiind obligatorie o corectă echilibrare a diabetului zaharat. Diferenţa ei faţă de alte manifestări ale neuropatiei periferice acute constă în asimetria de distribuţie, absenţa modificărilor senzitive şi atingerea musculaturii proximale.

Osteoartropatia diabetică interesează piciorul atît în ceea ce priveşte scheletul osos (osteopatie), cît şi articulaţiile de la acest nivel (artropatie). Osteopatia împreună cu artropatia realizează osteoartropatia diabetică a piciorului, care trebuie diferenţiată de modificarea osoasă întîlnită în : siringomielie, lepră, paraplegie traumatică, tabes. Mersul devine anormal şi se vor modifica punctele de susţinere, ceea ce va duce la apariţia de ulcere perforante la nivelul noilor puncte de presiune. Ulcerul neuropat, însoţit de osteoliză, are o evoluţie exasperant de tenace la tratament şi, uneori, nu se rezolvă decît după o exereză chirurgicală limitată. Leziunile ulceroase apar cu predominanţă la punctele de sprijin de la nivelul plantei (extremitatea distală a metatarsianului I şi/sau V, călcîi).

În osteoartropatia diabetică se constată o serie de modificări radiologice, din care cele mai importante sînt : osteoporoza, osteoliza, îngustarea corticalei, fracturi spontane, scurtarea falangelor, hiperostoza.

TRATAMENT

Deşi pînă în prezent tratamentul este nesatisfăcător, există totuşi o serie de metode terapeutice valabile. În tratamentul curativ al neuropatiei diabetice, trebuie obţinută o echilibrare cît mai bună a diabetului zaharat şi medicul nu va întîrzia să folosească *insulina*, chiar în doze mici, pentru o perioadă de timp, inclusiv la acei diabetici, care nu sînt consideraţi insulinodependenţi.

În plus, se recomandă băi calde, masaj cu lanolină, vitamine din grupul B, pilocarpină (pe cale orală 3—5 mg), vasodilatatoare, difenilhidantoină (*Fenitoin*), carbamazepina (Tegretol), acid lipoic, hipolipemiante (*Clofibrat*), mai ales cînd se asociază şi o hiperlipoproteinemie, îndeosebi de

Scanned with OKEN Scanner

tip IV. În ultimul timp, avem impresia că administrînd sulfat de magneziu 20%, intraarterial sau intravenos, am obținut unele ameliorări. Dar, pînă la o concluzie certă, să nu uităm istoria naturală a neuropatiei diabetice (aceasta este valabil și în multe alte situații patologice) și să nu atribuim unor medicamente un rol pe care nu-l au.

Multe cazuri de diaree se ameliorează substanțial cu ajutorul unui antibiotic cu spectru larg. Vezica paralitică neurogenă beneficiază în 40% din cazuri de metode conservatoare, iar uneori este necesară rezecția sfincterului vezical intern.

În orice caz, trebuie reținut că, de obicei, nu se poate spera la rezultate rapide și spectaculoase. Sînt necesare, uneori, săptămîni și luni pînă la ameliorarea semnelor subiective, perioadă în care trebuie să i se acorde diabeticului toată solicitudinea și să fie încurajat într-o ameliorare certă, mai ales cînd este vorba de neuropatia acută și subacută, cu o simptomatologie foarte zgomotoasă.

GANGRENA DIABETICĂ

Gangrena diabetică reprezintă una din complicațiile cele mai grave ale diabetului zaharat, deoarece uneori poate obliga la amputații înalte invalidante sau poate declanșa apariția unei septicemii cu exitus.

Diagnosticul gangrenei diabetice ca atare este desigur ușor, fiind foarte evident, dar fiecare gangrenă diabetică trebuie identificată și ca formă clinică, fapt cu deosebită semnificație prognostică și terapeutică.

Considerăm că există trei *forme clinice de gangrenă diabetică*, după cum predomină elementul angiopat, neuropat sau infecțios :

— gangrenă diabetică predominant ischemică ;
— gangrenă diabetică predominant neuropată ;
— gangrenă diabetică predominant infecțioasă.

Am arătat anterior, că piciorul diabeticului poate fi afectat de angiopatie și neuropatie diabetică, una sau alta din acestea fiind predominante. O serie de semne clinice permit diagnosticul formei clinice de gangrenă diabetică, iar cîteva investigații paraclinice îl confirmă. Cele mai importante din aceste semne și investigații sînt redate în tabelul II. Din acest tabel, caracteristic pentru gangrena diabetică predominant ischemică, sînt : durerea, piciorul rece, absența pulsului la pedioasă și la tibială posterioară ; în gangrena diabetică predominant neuropată, durerea poate fi absentă sau de intensitate redusă, piciorul are temperatura nemodificată, iar pulsul este prezent la arterele piciorului.

Elementele, care caracterizează infecția supraadăugată arteriopatiei și neuropatiei și care uneori poate domina tabloul clinic, sînt prea evidente și nu este necesar să insistăm asupra lor. Infecția determină apariția gangrenei diabetice umede, care se deosebește de gangrena diabetică uscată. Dealtfel, în cadrul tratamentului, este foarte important ca o gangrenă diabetică umedă să fie transformată într-o gangrenă diabetică uscată.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL II

Semne și simptome care diferențiază gangrena diabetică predominant ischemică de gangrena diabetică predominant neuropată

Semne și simptome	Gangrena diabetică predominant ischemică	Gangrena diabetică predominant neuropată
Durerea	Prezentă	Redusă sau absentă
Claudicația intermitentă	Poate fi prezentă	De obicei lipsește
Temperatura locală	Piciorul rece	Piciorul cald
Pulsul la pedioasă și la tibiala post.	Absent	Prezent
Sensibilitatea (tactilă, termoalgică și vibratorie)	Normale sau ușor diminuate	Deseori absente sau foarte mult diminuate
Radiografia piciorului	Modificări osoase absente sau osteoporoză. Uneori, mediocalcoză Mönckeberg a arterelor metatarsiene	Deseori, osteoliză la nivelul falangelor, rareori și la nivelul metatarsienelor, uneori mediocalcoză Mönckeberg a arterelor metatarsiene
Arteriografia femurală	Obstacol unic sau etajat, mai ales la nivelul arterelor gambei	Arterele membrului inferior permeabile
Probele care apreciază trigația musculară (reografie, clearance muscular etc.)	Mult modificate	Puțin modificate sau normale
Oscilometria	Oscilații absente	Oscilații normale sau ușor diminuate

Prognosticul gangrenei diabetice predominant ischemică este cel mai sever, deoarece amputația chirurgicală este de obicei necesară. În gangrena diabetică neuropată, se poate obține vindecarea numai cu tratament conservator sau cu amputații minime (deget, metatarsian sau transmetatarsian). Gangrena diabetică predominant infecțioasă poate fi vindecată cu tratament medicamentos și, la nevoie, cu incizie și drenaj.

Tratamentul gangrenei diabetice trebuie să fie în primul rînd profilactic. Dacă a apărut gangrena diabetică, este necesară spitalizarea de urgență. Tratamentul ambulatoriu îl considerăm inacceptabil, deoarece un tratament atît de complex nu poate fi asigurat decît într-o unitate spitalicească, unde există experiență și preocupare pentru o asemenea problemă. Administrarea de antibiotice pe cale orală în tratamentul ambulatoriu, inclusiv extirparea unei unghii la policlinică, face de multe ori ca bolnavul cu gangrenă inițial la nivelul unui deget și care ar fi posibil să beneficieze numai de tratament conservator sau de amputație minimă, să se prezinte la spital cu o gangrenă întinsă a piciorului anterior, care obligă la amputație de coapsă, ceea ce este desigur o situație inacceptabilă. Orice întîrziere poate compromite momentul, în care ar fi posibilă vindecarea prin tratament conservator.

Cele mai importante elemente ale tratamentului, pe care le amintim numai pe scurt, sînt următoarele :

— echilibrarea corectă a diabetului zaharat, recurgînd la insulină cristalină în cele mai multe cazuri ;

— antibioticoterapia, pe cale generală, se aplică în raport cu rezultatele culturii din secreția de la nivelul gangrenei și ale antibiogramei ; doza

Scanned with OKEN Scanner

trebuie să fie suficientă, ca de exemplu : penicilină G 5 milioane U.I. și streptomicină 2 g pe zi ;

— administrarea intraarterială de antibiotice în artera femurală comună a membrului inferior respectiv (penicilină 1 milion U.I. pe zi sau ampicilină 0,5—1 g pe zi etc.) ;

— corticoterapia intraarterială (*Hidrocortizon hemisuccinat*, 50—100 mg) aduce un aport deosebit în ansamblul terapeutic, atunci cînd există inflamație ;

— vasodilatatoarele administrate intraarterial (*Fosfobion*, 40—50 mg/zi ; *Xilină* 1%—10 ml ; *Papaverină*, 0,04 g ; *Sulfat de magneziu* 20%, 3—4 ml etc.) sînt utile ; ele se fac concomitent cu antibioticele și cu hemisuccinatul de hidrocortizon și numărul lor este variabil de la caz la caz, fiind cuprins între 10 și 20 injecții sau mai multe. În unele cazuri de gangrenă diabetică umedă, cu proces inflamator marcat, pot fi necesare 2 injecții intraarteriale pe zi, la interval de 12 ore ;

— tratamentul local, făcut de chirurg, și nu de un cadru mediu, ocupă un loc cu totul deosebit. Un tratament local precoce și atent, care poate consta dintr-o incizie suficient de largă, dintr-o debridare etc., completat la nevoie în zilele următoare, poate să evite amputația înaltă.

Tratamentul conservator al gangrenei diabetice trebuie făcut într-un serviciu de specialitate sau într-o secție de medicină internă, unde există condiții corespunzătoare. Dacă prin tratament conservator corect și suficient de prelungit (uneori pînă la 3—6 săptămîni) nu s-a reușit să se obțină vindecarea, este necesară amputația. Orice amputație, făcută în perioada cînd predomină infecția, riscă să fie exagerat de înaltă, față de aceea care ar fi necesară după tratamentul infecției. Momentul amputației și locul unde să fie efectuată trebuie stabilite în consult medico-chirurgical. Desigur, se va amputa cît mai jos posibil, chiar dacă va fi necesară o intervenție iterativă. Amputația transmetatarsiană permite uneori o vindecare completă, chiar dacă este mai pretențioasă și necesită un timp de spitalizare mai lung.

NEFROPATIA DIABETICĂ

Diabetul zaharat favorizează apariția unor leziuni renale, cum sînt : glomeruloscleroza diabetică, arterioscleroza renală, pielonefrita acută sau cronică, necroza papilară (asociată pielonefritei), depozite de glicogen tubulare Armanni-Ebstein, complicații renale ale comei cetoacidozice.

De cele mai multe ori, aceste afectări ale rinichiului de către diabet apar asociate, așa cum de exemplu în mod frecvent glomeruloscleroza diabetică este asociată cu pielonefrita cronică.

Glomeruloscleroza (glomerulohialinoza) *diabetică* este manifestarea microangiopatiei la nivelul rinichiului. Este cunoscută, îndeosebi după introducerea insulinei în terapia diabetului zaharat. *Marble* citează că, la 600 de tineri diabetici decedați între 1898 și 1922, insuficiența nu a fost constatată niciodată, în timp ce între 1950 și 1953 ea a fost întîlnită la 63%. Afectarea cea mai frecventă și cea mai importantă a rinichiului de către diabet este localizată la nivelul glomerulilor, dar frecvent este prezentă și hialinoza arteriolară.

Scanned with OKEN Scanner

Glomeruloscleroza intercapilară a fost descrisă sub trei forme : exsudativă, difuză şi nodulară. Acestea se apreciază astăzi că sînt stadii evolutive ale microangiopatiei diabetice la nivelul anselor capilare. Forma nodulară se consideră ca specifică diabetului zaharat, fiind descrisă în 1936 de *Kimmelstiel-Willson*.

Diagnostic. Prima manifestare clinică sau biologică a glomerulosclerozei diabetice este foarte greu de precizat. Nu se poate afirma cu certitudine că la un diabetic sau altul, glomeruloscleroza diabetică a început să se manifeste astăzi, ieri, acum un an sau mai devreme. Din punct de vedere clinic, în stadiul avansat de evoluţie, glomeruloscleroza diabetică îmbracă, în general, dar nu obligatoriu, tabloul sindromului nefrotic. Proteinuria, care poate fi considerată ca prima manifestare a glomerulosclerozei, nu este atît de importantă, ca în sindromul nefrotic, de obicei situîndu-se în jurul a 1—3 g/24 ore şi uneori poate să lipsească. Atenţie la faptul că tolbutamida dă o reacţie fals-pozitivă pentru proteinurie. Edemele au caracterele edemului renal şi sînt destul de rezistente la tratament. Aproape în toate cazurile există hipertensiune arterială, care devine permanentă, cînd s-a instalat arteriolohialinoza difuză intrarenală. Biologic, este de reţinut hipoproteinemia, hiposerinemia, hiperglobulinemia, hipercolesterolemia şi modificări ale probelor funcţionale renale, în raport cu stadiul insuficienţei renale. Diagnosticul de certitudine îl aduce puncţia-biopsie renală.

Evoluţia glomerulosclerozei diabetice este progresivă către insuficienţă renală cronică decompensată, cu uremie într-o perioadă imprevizibilă, dar se pare mai lungă decît istoria naturală a insuficienţei renale cronice decompensate de altă etiologie. Dorim să atragem atenţia asupra faptului că apariţia insuficienţei renale se însoţeşte, în unele cazuri, de o îmbunătăţire a echilibrului metabolismului glucidic, ceea ce poate face posibilă chiar renunţarea la insulină la diabeticii, care au fost insulinodependenţi. Explicaţia actuală a acestui fapt este următoarea : în mod normal, rinichiul sănătos inactivează aproximativ 30% din cantitatea de insulină secretată. În momentul cînd rinichiul devine insuficient, distrugerea insulinei nu mai are loc şi astfel insulina secretată este capabilă să corecteze perturbările metabolismului glucidic. În glomeruloscleroza diabetică decompensată, se poate constata o hiperglicemie de peste 200 mg%, fără glicozurie, ceea ce se datorează sclerozei glomerulare, care scade filtraţia glomerulară. În această situaţie, glicozuria nu mai este semnificativă pentru a aprecia gradul echilibrului metabolic şi medicul se va conduce, în mod exclusiv, după valorile glicemiei.

Tratamentul glomerulosclerozei diabetice este deocamdată descurajant. El este în primul rînd profilactic. Se indică un regim alimentar adecvat, fixînd cantitatea de clorură de sodiu în raport cu prezenţa edemelor şi a hipertensiunii arteriale, regim hipoprotidic în caz de insuficienţă renală (cantitatea de proteine egală cu ureea urinară/24 de ore, înmulţită cu 3 sau egală cu clearance-ul de creatinină, dar nu mai mică de 30 g/24 ore). În caz de insuficienţă renală, se va adapta doza de insulină şi de derivaţi de sulfoniluree la noua situaţie. Se tratează hipertensiunea arterială. În cazuri selecţionate, în raport cu posibilităţile, se va lua în discuţie hemodializa şi transplantul renal.

Scanned with OKEN Scanner

Infecţiile urinare sînt mai frecvente la diabetici, decît la nediabetici. La necropsie, frecvenţa infecţiilor renale la diabetici este triplă. Ele pot exista fără simptomatologie clinică evidentă şi, din această cauză, este obligatorie investigaţia necesară, pentru a le diagnostica, în afara unor forme zgomotoase clinic şi înainte de a îmbrăca stadii avansate morfologic, cum este pielonefrita.

Infecţia urinară la diabetici îmbracă mai multe aspecte : bacteriurie izolată, mută ; cistită, dovedită prin piurie şi bacteriurie ; pielonefrita acută, cu tablou febril obişnuit ; pielonefrită cronică puţin zgomotoasă ; pneumaturie la sfîrşitul micţiunii. În continuare, vom prezenta această problemă global, referindu-ne îndeosebi la pielonefrită.

Pielonefrita cronică poate evolua asimptomatic, ceea ce obligă la investigaţii cum sînt : proteinuria, leucocituria (sedimentul Addis), bacteriuria (urocultura cantitativă şi calitativă), testarea sensibilităţii germenului la antibiotice, urografia, alte probe funcţionale renale. Pielonefrita este mult mai frecventă la diabeticii cu neuropatia sistemului nervos vegetativ, care determină disfuncţie de vezică urinară, favorizează staza urinară şi predispune la infecţii.

Infecţiile urinare ale diabeticilor se caracterizează prin gravitate şi tendinţă la recidivă, rezistenţă la tratament.

Ca o situaţie particulară şi foarte rar s-a descris *pneumaturia*, caracterizată prin prezenţa aerului în bazinet, uretere sau vezică, vizibil radiologic şi confirmat de faptul că diabeticul elimină aer prin uretră. Se datoreşte faptului că prin fermentaţia glucozei, sub acţiunea bacteriilor, ia naştere CO_2.

Tratamentul infecţiei urinare şi al pielonefritei necesită tratamentul corect al diabetului zaharat, tratamentul propriu-zis al infecţiei urinare şi al pielonefritei fiind acelaşi ca şi la nediabetici, dar adaptat ca doză şi durată. Desigur, o pielonefrită uropată necesită rezolvarea chirurgicală respectivă.

Necroza papilară, a cărei incidenţă este de 0,2—1,5%, este una din cele mai grave complicaţii ale diabetului zaharat. Ea constă din necroza piramidelor şi variază foarte mult în extindere, astfel că în unele cazuri poate fi interesată numai una sau două piramide într-un rinichi. Survine cel mai adesea pe un rinichi cu infecţie urinară, în urma unei manevre endoscopice pe căile urinare. Cînd este vorba de o distrugere masivă de piramide, necroza papilară evoluează acut şi apare insuficienţa renală acută, prin interesare tubulo-interstiţială acută şi diagnosticul se pune la necropsie. Bolnavul prezintă febră, dureri lombare, leucociturie, hematurie şi în urină se pot constata fragmente de papile. Sînt şi forme care evoluează destul de rapid subacut sau cronic spre insuficienţă renală cronică.

ALTE COMPLICAŢII

Cataracta la diabetici este specifică diabetului zaharat, cînd apare la un diabetic tînăr insulinodependent, care este cunoscut ca diabetic de cîţiva ani. Cataracta apărută la diabeticul în vîrstă este mai frecventă decît la nediabetici.

Scanned with OKEN Scanner

Paradontopatia este cea mai frecventă la diabetici, care de foarte multe ori constată că mai ales incisivii inferiori devin mobili şi pot fi uşor extraşi cu mîna proprie, fără să aibă dureri. Şi ea poate fi simptomatică pentru un diabet zaharat necunoscut. De mai multe ori, sîntem întrebaţi dacă diabeticul poate să urmeze un tratament stomatologic. Orice diabetic echilibrat metabolic şi corect urmărit poate beneficia de orice alt tratament, care este necesar, inclusiv cel stomatologic, şi de orice altă intervenţie chirurgicală.

Ciroza hepatică ar fi mai frecventă la diabetici. Trebuie diferenţiat un test de toleranţă la glucoză pozitiv din cauza cirozei hepatice, de cel datorat diabetului zaharat. Testul cu tolbutamidă patologic pledează pentru diabet zaharat, iar atunci cînd este normal înseamnă că testul de toleranţă la glucoză este modificat din cauza suferinţei hepatice.

Pancreatita acută şi cea *cronică*, ca şi *cancerul pancreatic* sînt mai frecvente la diabetici, după cum ele pot determina apariţia unui diabet zaharat. La un diabetic, cu diabet zaharat al maturităţii, trebuie să ne gîndim întotdeauna şi la un eventual cancer de pancreas, al cărui diagnostic este atît de greu în faza iniţială. La un astfel de pacient, se poate constata că diabetul evoluează bine, iar starea generală nefavorabil. Şi noi am avut cîteva cazuri, la care diagnosticul de cancer de pancreas l-am pus numai după 6—12 luni, de la începutul diabetului zaharat.

TRATAMENT

DATE GENERALE

Pentru a se aplica un tratament corect, în fiecare caz de boală, sînt necesare printre altele :

— o cunoaştere completă a diagnosticului ;

— o cunoaştere completă a celor mai bune medicamente necesare pentru bolnavul respectiv ;

— o cunoaştere completă a medicamentelor, care trebuie folosite (metabolism, mod de acţiune, indicaţii, contraindicaţii, posologie, efecte secundare etc.).

Într-o serie de boli cu evoluţie relativ lungă, cum sînt : diabetul zaharat, hiperlipoproteinemia, obezitatea, hipertensiunea arterială, hiperuricemia, un tratament necorespunzător din partea medicului se răsfrînge negativ asupra gradului de sănătate, asupra capacităţii de muncă şi a mediei de viaţă, numai după un timp mai îndelungat. Tratamentul necorespunzător se poate datora şi bolnavului, care colaborează insuficient, pe de o parte, pentru că există o perioadă de bine subiectiv mai scurtă sau mai lungă, ceea ce îl determină să creadă că orice tratament este inutil, iar, pe de altă parte, pentru că nu se face de către personalul medico-sanitar o informaţie completă a bolnavului şi a familiei sale asupra particularităţilor bolii şi importanţei măsurilor terapeutice, nu se face din bolnav şi familia acestuia colaboratori conştienţi ai medicului. De multe ori, bolnavii care au fost văzuţi de mai mulţi medici şi cărora li s-au administrat diferite medicamente antidiabetice, de obicei pe cale orală, cunosc foarte puţin despre boala lor, despre modul cum trebuie să se trateze. Este imposibil de a trata corect

Scanned with OKEN Scanner

un cronic, care trebuie să-şi fie în fiecare zi propriul său medic, fără a-i furniza un minim de noţiuni teoretice despre boala lui.

Se spune pe bună dreptate că un diabetic neinstruit suferă de o invaliditate tot aşa de gravă ca şi boala sa. Pentru instruirea diabeticului şi a familiei lui nu trebuie precupeţit nici un efort, personalul medical trebuie să găsească timp pentru această activitate. Dacă un medic nu are timp să se ocupe cu instruirea diabeticului, el are obligaţia morală să-l îndrume la alţi colegi competenţi şi dispuşi să asigure această instruire sau să-l îndrume la un spital organizat corespunzător. Cărţile de educaţie sanitară sînt bune, dar ele nu pot lua locul cuvîntului vorbit între medic şi pacient.

În spiritul celor de mai sus, tratamentul diabetului zaharat prezintă o serie de dificultăţi, în primul rînd din cauza faptului că este vorba de o boală pentru toată viaţa, ceea ce uneori înseamnă zeci de ani. Aceasta obligă la cunoştinţe mereu actuale ale personalului medico-sanitar, care îngrijeşte diabeticii şi la instruirea temeinică a bolnavului, care trebuie să aibă cunoştinţele necesare, pentru a-şi îngriji singur în fiecare zi, în fiecare clipă boala care o are.

Diabeticii a căror boală a fost diagnosticată, după ce au avut poliurie, polidipsie, slăbire în greutate şi eventuale infecţii, cred că acestea sînt singurele semne de boală şi dispariţia lor după instituirea tratamentului, îi face să creadă că boala s-a vindecat şi nu acordă în continuare nici o importanţă valorilor glicemiei şi glicozuriei, mai ales că în acest stadiu capacitatea lor de muncă este normală sau aproape normală şi ei se simt bine. Dacă diabeticul dezechilibrat ar prezenta de exemplu colici abdominale, ar avea frisoane sau hipertermie, acestea ar constitui un semnal de alarmă, care ar avertiza pe bolnav asupra indisciplinei, în ceea ce priveşte tratamentul în general şi mai ales în ceea ce priveşte regimul alimentar.

Diabeticul trebuie să înlocuiască termometrul cu examenul de urină, pentru determinarea glucozei şi a corpilor cetonici, ceea ce permite să se descopere la timp o dereglare a metabolismului, care altfel ar fi descoperită numai la următoarea vizită medicală.

Tratamentul diabetului zaharat este strict individualizat, date fiind formele clinice atît de diferite ale acestei boli. Acest tratament trebuie să asigure o compensare a tuturor perturbărilor metabolice, care caracterizează diabetul zaharat. Tratamentul corect al diabetului zaharat trebuie să asigure o stare bună, o greutate corporală cît mai apropiată de cea ideală, o tensiune arterială normală, un echilibru metabolic foarte bun, apropiat de al subiectului sănătos, caracterizat prin valori ale glicemiei nictemerale foarte apropiate de cele normale, absenţa glicozuriei şi bineînţeles a cetonuriei, valori normale ale parametrilor metabolismului lipidic şi purinic. Asemenea obiective nu sînt uşor de realizat, dar numai atunci se poate vorbi că diabetul zaharat este tratat corespunzător, altfel sîntem în situaţia cînd se poate afirma că : „medicul se face că tratează şi bolnavul se face că se tratează". Nu sîntem de acord cu rezultate apreciate ca medii, satisfăcătoare etc. Nu există decît două feluri de tratament şi două feluri de rezultate : bune sau rele.

Echilibrarea diabetului zaharat asigură bolnavului condiţii apropiate de ale nediabeticului, copilul şi adolescentul se vor dezvolta normal şi pot în-

Scanned with OKEN Scanner

vâţa ca şi colegul nediabetic, ducînd astfel o viaţă normală din punct de vedere fizic, psihologic şi social. Pubertatea se va instala la vîrsta obişnuită, ficatul va rămîne în limite normale. Adultul diabetic îşi va exercita normal activitatea sa zilnică, cu excepţia executării unor profesiuni, care ar reprezenta un pericol în caz de hipoglicemie la diabeticii, care se tratează cu insulină sau cu sulfamide antidiabetice, iar la o vîrstă mai înaintată va continua să fie activ, să se bucure de viaţă.

În controlul diabetului zaharat, de rezultatele examenului clinic şi biologic trebuie să fie mulţumit în primul rînd medicul. Din păcate, prea mulţi bolnavi de diabet zaharat sînt dezechilibraţi, fără ca medicul să adopte o poziţie activă şi aceasta are cu certitudine consecinţe defavorabile, în ceea ce priveşte apariţia complicaţiilor.

Glicemii de 200—250 mg%, glicozurii de 30—40 g/24 de ore, care sînt compatibile cu o stare generală bună, nu trebuie niciodată să fie tolerate. Glicemia de-a lungul celor 24 de ore trebuie să fie foarte apropiată da valorile fiziologice, respectiv, să nu fie mai mare de 120 mg % pe nemîncate şi nu mai mare de 160 mg% postprandial. Dealtfel, profilul glicemic zilnic reprezintă cel mai fidel indicator al gradului de echilibru metabolic al diabetului zaharat.

Dorim să subliniem importanţa glicozuriei de 24 de ore, în urmărirea corectă a echilibrului metabolic la diabetici. Uneori, se poate ivi situaţia, ca în cazul tratamentului cu insulină-retard, glicemia pe nemîncate să fie de 120—130 mg% şi glicozuria pe 24 de ore de 40—50 g, ceea ce înseamnă că nu s-a obţinut un echilibru satisfăcător şi tratamentul trebuie modificat. În această situaţie, calculul fracţionat al glicozuriei (de la 7—13, 13—21, 21—7) va aduce indicaţii utile pentru o terapie mai judicioasă.

De asemenea, dorim să subliniem importanţa deosebită a greutăţii corporale ideale pentru diabetic. Obezitatea reprezintă prin ea însăşi un factor de risc pentru orice persoană. Trebuie ştiut că fiecare kilogram de ţesut adipos în plus reprezintă un obstacol pentru acţiunea hipoglicemiantă a insulinei. Din păcate, numărul diabeticilor obezi, inclusiv al celor dispensarizaţi, este încă foarte mare şi trebuie depuse în continuare eforturi, pentru a combate obezitatea, în general, şi obezitatea diabeticului, în special.

Se poate spune fără nici o exagerare că un diabetic obez este tratat sau se tratează nesatisfăcător. Uneori, acestor bolnavi li se recomandă în mod greşit antidiabetice orale sau chiar insulină, ceea ce îi încurajează în indisciplina alimentară şi le agravează obezitatea, deoarece eventualele hipoglicemii secundare insulinoterapiei sau sulfamidoterapiei îl va obliga să ingere mai multe alimente şi să-şi agraveze atît obezitatea, cît şi diabetul.

REGIMUL ALIMENTAR

Regimul alimentar al diabeticului este întotdeauna obligatoriu şi el stă la baza oricărui tratament corect al diabetului zaharat. Cînd regimul alimentar singur nu este capabil să asigure criteriile obligatorii amintite ale tratamentului corect, se recurge după caz la preparate antidiabetice orale, la insulinoterapie sau la tratament asociat.

Scanned with OKEN Scanner

Regimul alimentar în diabetul zaharat este un regim individual, valabil pentru fiecare bolnav în parte, în raport cu forma clinică a diabetului zaharat, cu eventualele complicaţii şi/sau asocieri morbide. Deci nu se poate vorbi de un regim standard, aşa cum se mai aude cîteodată.

Regimul alimentar al diabetului zaharat trebuie să asigure nevoile calorice şi calitative ale bolnavului respectiv, care poate fi un copil, o femeie gravidă, un adult, care desfăşoară o activitate fizică medie, un pensionar obez etc. Regimul alimentar al diabeticului trebuie să asigure deci cantitatea de kilocalorii necesare zilnic, în raport cu criteriile cunoscute din alimentaţia raţională.

La copil, numărul de calorii necesare este în raport cu vîrsta (cum reiese din tabelul III), fiind diferit de cel al adultului.

TABELUL III

Raţia copilului diabetic (după White)

Vîrsta (ani)	Calorii	Glucide	Proteine	Lipide
1	1 000	100	40	50
3	1 200	120	50	60
5	1 400	140	60	70
7	1 600	160	70	80
9	1 800	180	80	90
11	2 000	200	90	100
13	2 200	225	110	115
15	2 400	225	115	120
17	2 600	225	125	135

La adult, numărul de calorii se calculează ţinînd seama de greutatea ideală şi de necesarul de calorii pe kilogram corp, în raport cu activitatea fizică desfăşurată. Astfel, dacă un adult, cu o talie de 170 cm, are 70 kg (deci o greutate ideală după formula lui *Broca*) şi desfăşoară o activitate fizică uşoară, are nevoie de 2 100 kilocalorii (70×30), în timp ce acelaşi adult, cînd desfăşoară o activitate fizică medie, are nevoie de 2 600—2 800 kilocalorii. Dar, dacă este vorba de un obez diabetic, raţia lui calorică va fi scăzută, pentru a se obţine în timp o greutate cît mai apropiată de cea ideală. Ritmul preferat de slăbire este de obicei de 100—150 g pe zi, deci va fi privat zilnic de 900—1 300 de calorii.

Din aceste cîteva exemple, am dori să reiasă clar că regimul diabeticului diferă din punct de vedere caloric de la o situaţie la alta şi că nu există un regim standard ca valoare calorică, pentru toţi diabeticii, după cum nu există regim standard, din punct de vedere al conţinutului în principii alimentare (factori nutritivi).

În ceea ce priveşte calitatea regimului alimentar recomandat bolnavului de diabet zaharat, respectiv conţinutul în principii alimentare, sînt o serie de particularităţi, care trebuie cunoscute şi respectate. Bineînţeles, la al-

Scanned with OKEN Scanner

cătuirea regimului trebuie să participe glucidele, proteinele, lipidele, vitaminele, sărurile minerale şi apa. Cantitatea de glucide, la subiectul normal, este de 4—6 g/kilocorp/zi, respectiv 55—60% din raţia calorică normală ; la un diabetic, cantitatea de glucide trebuie să fie de 2—3,5 g/kilocorp/zi, respectiv 40% din raţia calorică pentru o zi.

Glucidele necesare vor fi luate din alimente, al căror conţinut în glucide nu depăşeşte 60 g%. Sînt interzise următoarele alimente : zahărul, mierea, dulceaţa, marmelada, bomboanele, rahatul, halvaua, îngheţata, strugurii, mustul, băuturi îndulcite cu zahăr, vinul dulce. Orezul, grişul, pastele făinoase vor fi consumate în cantităţi mici, în mod ocazional, pentru a asigura un meniu mai variat. Astfel, este posibil să se consume în unele zile 20 g de orez sau de griş pentru supe, ardei umpluţi, sarmale etc., cantitate care se va calcula la raţia zilnică de glucide. Se vor consuma zilnic fructe şi legume. Fructele proaspete, cu excepţia celor foarte dulci, sînt recomandate zilnic şi se vor consuma în limita cantităţii de glucide prescrise. Legumele, îndeosebi cele sub formă de frunze, dat fiind conţinutul redus în glucide, pot fi consumate la discreţie. Să nu uităm că fructele şi legumele reprezintă o sursă bogată de vitamine şi de săruri minerale.

Cantitatea de glucide permisă pentru 24 de ore este repartizată în cele 4—5 mese zilnic ; în cazul tratamentului cu insulină sau cu derivaţi de sulfoniluree, este obligatorie o repartiţie precisă a glucidelor, în raport cu cantitatea şi cu felul insulinei folosite sau cu repartiţia şi felul preparatului de sulfoniluree.

Cantitatea de *proteine* necesare zilnic este variabilă, în general de 1—1,5/kilocorp/zi, reprezentînd între 20 şi 30% din cantitatea zilnică de kilocalorii. Cel puţin 50% din proteine trebuie să fie de origine animală. Desigur, atunci cînd se instalează o insuficienţă renală cronică, se adaptează cantitatea de proteine la stadiul evolutiv al insuficienţei renale cronice ; dacă a apărut o altă asociere morbidă, ca de exemplu encefalopatia portală, cantitatea de proteine este adaptată acestei situaţii.

Cantitatea de *lipide* este de 1—1,5 g/kilocorp/zi, lipidele asigură 25—35% din cantitatea de kilocalorii necesare zilnic. Din cantitatea de lipide, cel puţin 50% trebuie să fie de origine vegetală (ulei de floarea-soarelui, ulei de germene de porumb, margarină etc.), pentru conţinutul lor crescut în acizi graşi esenţiali. La un diabetic mai în vîrstă şi mai ales la cel care prezintă semne de ateroscleroză, aproape întreaga cantitate de lipide trebuie să fie de origine vegetală. La un diabetic obez, cantitatea de lipide zilnică poate fi scăzută la 20—30 g, iar pentru perioade de timp lipidele pot fi suprimate.

Am dori ca, din cele prezentate mai sus, să reiasă cu pregnanţă importanţa regimului alimentar individualizat pentru fiecare diabetic. Dar, acest regim alimentar trebuie să întrunească o serie de condiţii, care să-l facă mai uşor de suportat, prînzurile să constituie totuşi o plăcere, meniurile să fie variate, masa frumos servită, iar ceilalţi membri ai familiei să se adapteze la alimentaţia diabeticului, care în foarte multe privinţe este mai sănătoasă decît alimentaţia obişnuită.

Scanned with OKEN Scanner

Am dorit să rezulte din prezentarea regimului alimentar şi faptul că sîntem fără rezerve împotriva indisciplinei alimentare, împotriva aşa-zisului regim liber, care asigură libertatea evoluţiei angiopatiei şi a neuropatiei, a complicaţiilor diabetului zaharat, cu toate consecinţele lor nefaste amintite.

MEDICAŢIA ANTIDIABETICĂ

Atunci cînd regimul alimentar singur nu permite asigurarea unui tratament corect, este necesară medicaţia antidiabetică. Alegerea unuia sau altuia din medicamentele folosite în tratamentul diabetului zaharat, fixarea dozei necesare, modificarea acesteia, ori de cîte ori este cazul, pentru a obţine cele mai bune rezultate, cere multă măiestrie din partea medicului. Toate acestea, pentru a obţine compensarea perfectă a perturbării metabolice atît de complexe, care caracterizează diabetul zaharat, pentru a obţine un echilibru metabolic foarte bun.

Cînd este necesar un medicament antidiabetic, în alegerea celui mai bun, medicul se va folosi orientativ după următoarele criterii :

— diabetul zaharat al copilului, al adolescentului şi al adultului tînăr (sub 30 de ani) este în aproape totalitatea cazurilor insulinodependent şi numai cu totul excepţional poate beneficia exclusiv de regim alimentar ;

— diabetul zaharat al adultului (peste 30 de ani), cînd diabeticul este normoponderal, beneficiază de derivaţi de sulfoniluree ; cînd este obez, de derivaţi de biguanidină ; alteori, poate beneficia de un tratament oral asociat, dar uneori este insulinodependent ;

— diabetul zaharat al vîrstnicului poate necesita uneori antidiabetice orale şi rareori insulină.

Pentru a avea o informaţie generală asupra modului cum a evoluat indicaţia tratamentului antidiabetic la bolnavii dispensarizaţi de noi la Centrul de nutriţie şi boli metabolice din Timişoara de-a lungul anilor redăm tabelul IV. După opinia noastră, tratamentul cazurilor noi de diabet zaharat trebuie început în spital, de preferat într-un serviciu specializat sau acolo unde există medici cu preocupare pentru această afecţiune şi unde există asigurate condiţiile pentru un regim alimentar corespunzător.

TABELUL IV

Felul tratamentului la bolnavii de diabet zaharat de-a lungul anilor *

Anul	Nr. cazuri	Insulină %	Sulfoniluree %	Biguanide %	Sulfoniluree+biguanide %	Regim %	Insulină + antidiabetice orale %
1956	463	52,6	7,1	—	—	40,3	—
1960	962	39,3	14,9	—	—	45,8	—
1965	1 663	24,5	35,1	0,2	—	39,1	1,1
1970	2 538	13,9	24,9	13,9	—	43,5	3,7
1977	4 130	12,7	12,1	32,3	6,2	35,5	1,2

* Centrul de nutriţie şi boli metabolice din Timişoara

Scanned with OKEN Scanner

În spital, se poate aprecia cel mai bine forma clinică a diabetului zaharat, se poate stabili toleranța la glucide, se poate stabili cel mai corect tratamentul și, în același timp, se poate face o temeinică instruire a diabeticului. Diabeticul trebuie să învețe, cînd are posibilitățile intelectuale necesare, să-și întocmească singur regimul alimentar zilnic, să-și împartă alimentele în cele 4—5—6 prînzuri, să-și dozeze calitativ și semicantitativ glicozuria și cetonuria, să-și adapteze tratamentul, în raport cu aceste rezultate, să-și însușească în modul cel mai perfect tehnica injecțiilor cu insulină (dacă diabetul său este insulinodependent), să cunoască primele semne ale agravării bolii sale, cît și primele semne ale hipoglicemiei și să cunoască măsurile imediate, care se impun, pentru a preveni coma hiperglicemică și coma hipoglicemică.

Se poate spune astăzi că diabetul zaharat este o boală tratabilă și că acest tratament, care este capabil să asigure o speranță de viață de zeci de ani, este foarte bun. Pentru a beneficia mai bine de un asemenea tratament, *Tchobroutsky* afirma că este nevoie de :

— extinderea depistării ;
— educația publicului ;
— educația medicilor ;
— educația bolnavilor ;
— organizarea centrelor de prevenire.

În țara noastră, în care sănătatea poporului este o problemă de stat, asemenea prevederi sînt în mare parte realizate, ele fiind necesar să fie lărgite și consolidate.

Perspective în tratamentul diabetului zaharat. Pînă cînd se va obține vindecarea diabetului zaharat, ceea ce astăzi nu mai este o utopie, este necesar să folosim în modul cel mai rațional mijloacele, care ne stau astăzi la dispoziție și care reprezintă un succes al științei medicale, mai ales dacă ne gîndim că înainte de descoperirea insulinei (1921), aproximativ 70—80% din diabetici mureau în comă diabetică.

Deoarece mintea omenească normal construită nu este în stare să se simtă satisfăcută și cea mai mare bucurie în viață este să realizezi *(Banting)*, iar diabetul zaharat a beneficiat din plin de acest lucru, noi cercetări urmăresc să asigure un tratament și mai bun decît cel actual.

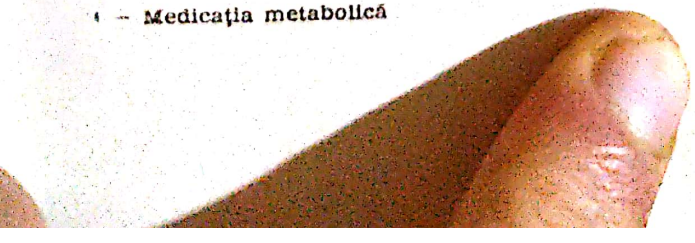
Astfel, pentru a înlocui carența insulinică s-au realizat :

— grefa pancreatică (de mai multe ori concomitent cu grefa renală), care a fost efectuată la un număr de diabetici cu rezultate care nu sînt prea promițătoare, dar sînt de așteptat succese. Cea mai promițătoare tehnică pare să fie aceea, care transplantează o parte din pancreas în fosa iliacă a receptorului, cu implantarea canalului excretor în ureter ; sînt necesare corticoterapie și imunosupresoare ;

— implantarea celulelor beta și a insulelor Langerhans intraperitoneal, sub capsula rinichiului sau vena portă, această ultimă cale apreciindu-se ca fiind cea mai eficace ;

— pancreasul artificial, care trebuie să înregistreze permanent glicemia și să deverse în organism cantitatea de insulină necesară.

De asemenea, se studiază posibilitatea de a se combate efectele secundare ale hiperglicemiei.



Scanned with OKEN Scanner

În acest sens, folosirea unui inhibitor specific al aldozoreductazei a permis prevenirea apariţiei cataractei, la animalul făcut diabetic, şi evitarea acumulării de sorbitol şi fructoză în celula Schwann a şobolanilor diabetici. Poate că un inhibitor al glucoziltransferazei va permite să se reducă sinteza glicoproteinelor anormale din membranele bazale ale capilarelor.

S-a studiat şi posibilitatea suprimării secreţiei de somatotrop, considerat factor permisiv al microangiopatiei. În afara hipofizectomiei chirurgicale sau izotopice, se poate spera să se realizeze o distrucţie selectivă a celulelor, care secretă somatotrop prin citoliză selectivă izotopică, imunologică sau medicamentoasă. Se studiază inhibiţia secreţiei de hormon prin droguri, ca fentolamina, sau hormonal, prin somatostatină.

Pînă cînd aceste mijloace vor deveni realităţi şi mai ales pînă cînd diabetul zaharat se va vindeca, trebuie ca medicii şi diabeticii să nu accepte hiperglicemia, care alterează în fiecare zi şi în fiecare oră vasele şi nervii *(Tchobroutsky)*.

INSULINA

Istoric

Insulina reprezintă una din marile cuceriri ale ştiinţei medicale, întrucît folosirea acestui hormon în tratamentul bolnavilor de diabet zaharat a însemnat o cotitură istorică pentru prognosticul vital şi de viitor al acestor bolnavi.

Epoca insulinei a început cu experienţele chirurgilor *J. von Mering* şi *O. Minkowski*, care studiau digestia lipidelor la cîine după pancreatectomie. La 8 iunie 1889, ei au publicat obţinerea diabetului zaharat după pancreatectomie totală la cîine şi despre această realizare s-a afirmat : „faptul că s-a descoperit că pancreatectomia duce la diabet zaharat, care pune viaţa în pericol, poate că a fost contribuţia cea mai mare pentru studiul diabetului şi poate una din cele mai mari descoperiri ale medicinei". De atunci, a început explorarea modernă a diabetului zaharat şi cercetările pentru o terapie etiologică.

Au urmat o serie de cercetări pentru a preciza ce anume din pancreas are legătură cu reglarea homeostaziei glucozei şi în această direcţie aportul cel mai mare l-a adus *N. Paulescu* (1869—1931), profesor de fiziologie la Facultatea de Medicină din Bucureşti. *Paulescu* a lucrat mulţi ani, pentru a pregăti injectarea extrasului de pancreas şi a publicat o serie de lucrări din care cea mai importantă a sosit la redacţia revistei „Archives Internationales de Physiologie" la 21 iunie 1921. Din această lucrare, publicată în această revistă, în volumul XVII, fascicolul I în 31 august 1921 reţinem :

I. Dacă la un animal diabetic, prin ablaţia pancreasului, se injectează într-o venă jugulară, un extras pancreatic se constată :

a) o diminuare şi chiar o suprimare pasageră a hiperglicemiei, care poate fi înlocuită prin hipoglicemie şi, de asemenea, o scădere şi chiar o suprimare pasageră a glicozuriei ;

b) o diminuare considerabilă a ureei sanguine, ca şi a ureei urinare ;

c) o scădere importantă a acetonuriei şi a acetonemiei.

II. Efectul extrasului pancreatic asupra glicemiei şi asupra glicozuriei variază cu intervalul de timp scurs de la injecţie. Astfel, efectul începe ime-

Scanned with OKEN Scanner

diat după injecție, atinge maximum la 2 ore și se prelungește timp de aproximativ 12 ore ; el variază, de asemenea, cu cantitatea de pancreas întrebuințat pentru prepararea extrasului.

III. Dacă la un animal normal, care nu are diabet, se injectează într-o venă extras pancreatic, se observă o scădere importantă a glicemiei, ca și a ureei sanguine și a ureei urinare.

IV. Asemenea efecte, obținute asupra hiperglicemiei și glicozuriei diabetice, nu sînt produse de injecția intravenoasă de ser fiziologic, de injecția de extras provenind din alt organ decît pancreasul, de injecția intrarahidiană a unei soluții de nucleinat de sodiu, care provoacă un acces febril.

Paulescu nu a injectat la om extrasul pancreatic obținut de el, din cauza iritației locale, care apărea la cîine la locul de injecție, și a luat inițiativa de a înființa un comitet, care să se ocupe cu purificarea extrasului pancreatic obținut, dar dificultăți practice au întîrziat o asemenea realizare *(Pavel)*.

Banting și *Best* au lucrat în problema extrasului de pancreas în august 1921 și produsul obținut de ei l-au denumit inițial isletin, cu toate că *Meyer* a creat termenul de insulină în 1909. Comunicarea descoperirii lui *Banting* și *Best* a fost făcută la 14 noiembrie 1921 și publicată în februarie 1922. *Banting* și *Best* sînt primii care injectează extras de pancreas la om, în 11 ianuarie 1922, reușind să salveze de la moarte pe copilul Leonard, care avea 14 ani și care era în comă diabetică. *Banting* și *McLeod* au primit premiul Nobel, *Best* a fost uitat, dar marele nedreptățit a fost *Paulescu*.

De atunci, s-au făcut numeroase cercetări asupra structurii, sintezei, depozitării, secreției, transportului, acțiunii insulinei și este posibilă dozarea insulinemiei imunoreactive.

Insulina a fost primul hormon cunoscut de natură proteică, a fost prima moleculă de proteină a cărei structură a fost în întregime elucidată.

În 1955, *Sanger* a publicat structura insulinei de porc, fapt pentru care i s-a decernat în 1958 premiul Nobel. El a stabilit poziția precisă a fiecărui atom din cei 777 din molecula proteică a insulinei, alcătuită din două lanțuri de aminoacizi. Formula stabilită de *Sanger* a folosit chimiștilor, pentru sinteza totală a insulinei, simultan în 1963 de către *Duyu-cang* în China, de *Katsoyannis* în S.U.A. și *Zahn* în R.F. Germania. Aceasta este prima sinteză chimică a unei molecule de natură proteică.

Proprietăți fizico-chimice. Structură

Insulina este un hormon de natură proteică secretat de celulele *beta* ale pancreasului endocrin, aceste celule fiind cuprinse în insulele Langerhans, care ar fi în număr de aproximativ 1 milion într-un pancreas normal. Celulele *beta* au un diametru între 20 și 300 microni. Insulele Langerhans iau naștere pe seama celulelor epiteliale ale canaliculelor excretoare, care — începînd din luna a III-a a vieții intrauterine — își pierd majoritatea legăturilor cu sistemul canalicular și încep producția de insulină. În totalitate, pancreasul endocrin cîntărește un gram.

S-au izolat patru tipuri de celule în insulele Langerhans : *alfa*, *beta*, *C* și *delta*.

Scanned with OKEN Scanner

Celulele *alfa* secretă glucagon şi factorul lipocaic, celulele *beta* secretă insulină, celulele *C* sînt agranulare şi au fost considerate ca fiind precursorii posibili ai celulelor *alfa*, iar celulele *delta* ar secreta un factor cu rol în neoglicogeneză. Aproximativ 3/4 din celulele insulelor sînt celule *beta*. Se pare că există un paralelism între ţesutul insular, conţinutul în granule ale celulelor *beta* şi conţinutul în insulină al pancreasului.

Celulele *beta* se caracterizează prin marele lor conţinut în ergastoplasmă şi reticul endoplasmatic, ceea ce explică de ce citoplasma lor este mai densă decît aceea a celulelor *alfa*. Mitocondriile sînt înconjurate de o dublă membrană, care prezintă frecvenţi pori. Celulele sînt separate de capilare, prin două membrane bazale distincte, una care ţine de celule *beta* şi alta de endoteliu.

Celulele *beta* sînt sediul sintezei, depozitării şi eliberării insulinei.

Conţinutul în insulină este paralel cu numărul granulelor din celulele *beta*, granulele fiind considerate acumulări de insulină. Cantitatea de insulină, care ar exista într-o celulă *beta*, a fost calculată la $1{,}7\times10^{-6}$ unităţi. Fiecare granulă cuprinde un oarecare număr de molecule de insulină, care sînt unite unele cu altele într-un mod, care nu este cunoscut. Abundenţa lor depinde de echilibrul între sinteza şi nevoia de insulină a organismului. Zincul ar juca un rol important în menţinerea insulinei în granule, unde este constatat în concentraţii mari. Perfuziile de glucoză descresc semnificativ conţinutul în zinc al celulelor *beta*, înainte de diminuarea granulelor. Insulina are o mare afinitate pentru zinc. Cînd insulina este legată de zinc poate încă să lege aminoacizi, protamină şi alte grupări bazice. Această proprietate a insulinei a fost folosită pentru prepararea insulinelor retard.

Proprietăţile fizico-chimice ale insulinei. Insulina se prezintă ca o pudră albă, nehigroscopică, levogiră. Cristalizează în sistemul romboedric, cristalele sînt birefringente. Este solubilă în : apă acidulată sau alcalinizată, alcool 90°, glicerină, acid acetic, fenol. Este insolubilă în : alcool absolut, cloroform, eter, acetonă, benzen, piridină. Spectrul caracteristic este cel cu banda de absorbţie între 2 700 şi 2 800 Å, caracteristic cistinei şi tirozinei.

Insulina este foarte sensibilă la acţiunea denaturantă a unor enzime proteolitice, cum ar fi : pepsina şi tripsina, care o inactivează ; din această cauză, nu poate fi administrată pe cale orală, cel puţin deocamdată.

Activitatea hipoglicemiantă a insulinei este exprimată în unităţi internaţionale, în comparaţie cu un etalon internaţional, a cărui unitate corespunde activităţii hipoglicemiante a 40,82 mcg de insulină. Etalonul internaţional este o insulină cristalină conţinînd 22,1 U.I./mg.

Structura insulinei. Insulina este o proteină cu o greutate moleculară de 6 000 (5 807 pentru insulina umană). Cînd este foarte diluată este monovalentă ; insulina concentrată este un polimer polivalent. Evaluarea greutăţii moleculare prin difuziune în geloză dă de fapt o greutate moleculară între 28 000—34 000. Ea este constituită din 2 lanţuri polipeptidice (A şi B), unite între ele prin două punţi disulfurice-S-S, formate între molecule şi de cistină. Cele două lanţuri sînt legate între A_7 şi B_7, între A_{20} şi B_{19}. O a treia punte uneşte două părţi ale lanţului A, legînd două reziduuri cisteinice din poziţia 6 şi 11, formînd un inel în cadrul căruia sînt închişi patru

Scanned with OKEN Scanner

aminoacizi. Lanţul A este format din 21 de aminoacizi, are caracter acid, iar lanţul B din 30 de aminoacizi şi are caracter bazic. Cei 51 de aminoacizi din lanţurile A şi B sînt de fapt repetarea neregulată a 16 aminoacizi, unii apărînd de mai multe ori, dar lipsesc triptofanul şi metionina.

Structura primară a insulinei umane este redată în figura 5.

Insulinele, indiferent de specie, au acţiune hipoglicemiantă, determinată de structura lor tridimensională, deşi există deosebiri între ele, în ceea ce priveşte secvenţa aminoacizilor.

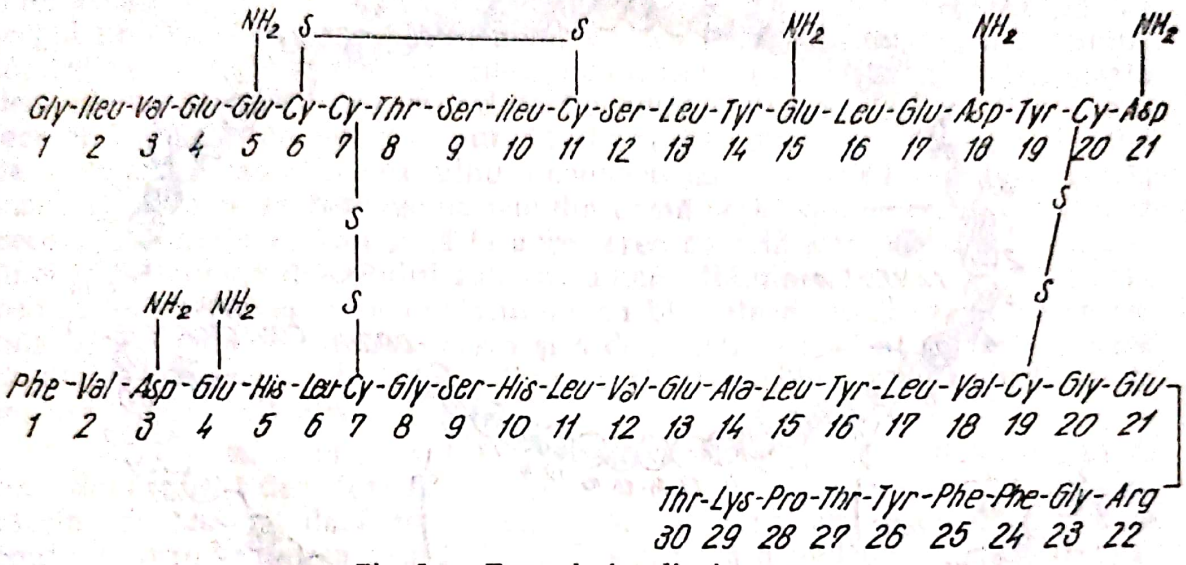


Fig. 5. — Formula insulinei umane.

S-a constatat că insulina umană, a cărei secvenţă a fost determinată în 1960, de *Nicol* şi *Smith*, posedă o structură foarte apropiată de aceea de porc, în timp ce insulina de bou şi cea de berbec prezintă diferenţe mai mari.

O insulină este cu atît mai eficace, cu cît formula ei chimică se apropie mai mult de aceea a hormonului uman. Aceste calităţi le îndeplineşte cel mai bine insulina de porc.

Structura spaţială a insulinei corespunde modalităţilor de aranjament a lanţurilor peptidice în 3 dimensiuni. Printre aceste scheme, care rămîn încă teoretice, se admite în prezent structura în elice *alfa* încolăcită la dreapta pentru lanţul B, şi în elice *alfa* încolăcită la stînga pentru lanţul A, în timp ce lanţul peptidic inclus în interiorul punţii disulfurice interpeptidice formează o buclă externă, care este uşor accesibilă.

Sinteză, secreţie, transport, metabolism

Sinteza insulinei-proinsulinei. Ca orice polipeptid, *insulina* este elaborată la nivelul ribozomilor, urmînd o înlănţuire specifică, dictată de ADN şi transmisă prin ARN-mesager.

Sinteza insulinei se face în celulele *beta* ale insulelor Langerhans ale pancreasului. Ergastoplasma celulelor *beta* are un aspect lamelar, ribozomii fiind la suprafaţa exterioară a lamelor ; în cursul sintezei, lamele acumu-

lează o substanţă amorfă pe peretele lor intern, se separă şi iau o formă sferică, aceasta fiind sacul ergastoplasmatic, care conţine o substanţă amorfă, apoi apare o granulaţie *beta ;* sacul pierde ulterior ribozomii şi devine neted.

În ultimul timp, s-a arătat că biosinteza insulinei urmează calea unei proteine mai mari, *proinsulina*, care este scindată intracelular de către un

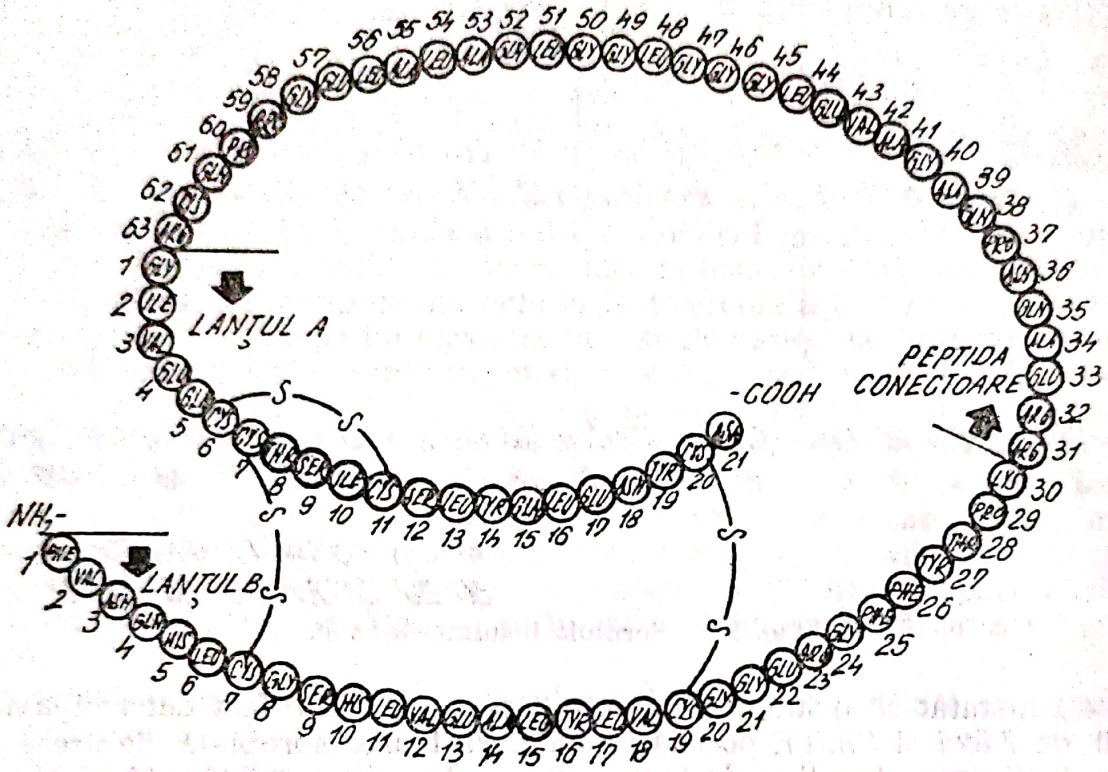


Fig. 6. — Formula proinsulinei după Chance.

mecanism proteolitic, pentru a da insulină. Prima publicaţie asupra proinsulinei este aceea a lui *Steiner* şi *Over*, în 1967. Aceşti autori studiau încorporarea acizilor aminaţi marcaţi în proteinele celulelor Langerhans (provenind din adenom hipoglicemiant), incubate *in vitro*. Proinsulina s-a putut separa de insulină, prin filtrare pe gel, greutatea ei moleculară fiind de aproximativ 10 000 (9 600±1 200). Lucrările lui *Steiner* şi colab. au arătat că proinsulina bovină conţine 28 de aminoacizi, pe lîngă cei prezenţi în insulina bovină. Proinsulina de porc este compusă dintr-un lanţ lung de 84 aminoacizi : 21 în lanţul A şi 30 în lanţul B ; între aceste lanţuri, este intercalată o secvenţă de 33 de aminoacizi, care constituie polipeptida de conexiune (figura 6). Configuraţia spaţială spiralată îi permite să pună faţă în faţă aminoacizii, între care se află punţile disulfurice. Transformarea în organism a proinsulinei în insulină se face probabil prin una sau două proteaze, una de tipul tripsinei, alta similară carbopeptidazei. Activitatea proinsulinei echivalează cu 2—5% din cea a insulinei, proinsulina avînd activitatea biologică slabă, tardivă, persistentă. Ea ar suferi o conversiune în insulină sau ILA în celula *beta* a pancreasului şi poate şi la periferie. Tim-

pul de înjumătățire al proinsulinei în plasmă este mai lung decît cel al insulinei.

Descoperirea și izolarea proinsulinei este posibil să ducă la o mai bună înțelegere a diabetului uman. Existența unui precursor, care are o activitate biologică redusă, dar se decelează ușor cu analizele imunologice pentru insulină, ridică problema că multe forme de diabet cu insulinemie plasmatică măsurabilă ar putea rezulta din eșecul, printr-o deficiență enzimatică ereditară, de a converti proinsulina în insulină activă. Existența proinsulinei scoate în evidență faptul că molecula de insulină nu reprezintă întregul produs al genei sau al genelor pentru insulină. Izolarea unor cantități mici de insulină structural normală dintr-un pancreas diabetic nu poate deci exclude posibilitatea unui defect genetic în porțiunea C peptidă a moleculei. Un astfel de defect ar putea tulbura grav eficiența îndoirii moleculei de proinsulină sau ar putea tulbura convertirea enzimatică a proinsulinei în insulină, ceea ce ar distruge în cele din urmă populația de celule *beta*. Sînt necesare multe cercetări pînă la aprecierea corectă a importanței proinsulinei în patogenia diabetului zaharat uman. Rămîne încă mult de făcut, pentru a determina rolul proinsulinei în biosinteza insulinei de către celula *beta* a pancreasului endocrin și a demonstra că eventual unele forme de diabet zaharat se datoresc tulburării de transformare a proinsulinei în insulină *(Shaw, Chance)*.

Cu toate că structura insulinei cu cele două lanțuri polipeptidice, unite prin două punți disulfurice, este bine cunoscută din lucrările lui *Sanger*, rămîne de lămurit dacă cele două lanțuri se formează separat și apoi se conjugă, prin oxidarea grupărilor SH, sau dacă o moleculă unică, sintetizată, se desface secundar în două lanțuri.

Secreția insulinei. Stimulul fiziologic esențial al celulelor *beta* este reprezentat de glicemie, care ține sub dependența ei nu numai secreția, dar și sinteza insulinei.

Insulinemia crește la oamenii sănătoși, după administrarea glucozei, de aproximativ trei ori în 30—60 de minute. Pentru acest efect, glucoza trebuie să pătrundă în celulele *beta* și să fie metabolizată dincolo de etapa glucozo-6-fosfat. Gradul producției hormonului este reglat la nivelul metabolismului glucozo-6-fosfatului, în calea glicolitică.

Din studiul diverșilor factori, care interferează cu metabolismul glucozei în celula *beta*, rezultă că dacă penetrația glucozei în această celulă este în condiții fiziologice un fenomen aparent simplu, fosforilarea glucozei, ca și funcționarea normală a ciclului Krebs, cu consecințele de producere a compușilor fosforilați, bogați în energie ca adenozintrifosfatul, sînt esențiale pentru insulinosecreția, consecutivă administrării de glucoză. Eliberarea insulinei acumulate în celulele *beta* pare a fi asociată cu o dezagregare activă a granulelor celulelor *beta* și cu solubilizarea insulinei acumulate. Deși această solubilizare poate fi un factor în producerea unei eliberări rapide de insulină în curentul sanguin, se știe puțin despre mecanismul prin care are loc sau modul în care molecula proteică solubilizată penetrează suprafața celulei *(Lazarow)*.

Unii aminoacizi (arginina, lizina, leucina, fenilalanina) sînt capabili să crească secreția de insulină. La unele persoane normale, leucina provoacă

Scanned with OKEN Scanner

o hipoglicemie, care este întotdeauna precedată și însoțită de o insulinemie crescută.

S-a presupus că între zinc și procesul de insulinosecreție ar exista o eventuală relație ; astfel, în cursul insulinosecreției, conținutul în zinc al celulei *beta* diminuă, iar în perioada de stocaj al insulinei el crește. În procesele de reglare a sintezei și secreției de insulină, intervin și o serie de enzime. Astfel, glucozo-6-fosfataza ar fi în raport cu producerea de insulină, adenozintrifosfataza ar contribui la stocajul insulinei, sub formă de granule.

Secționarea nervului vag drept, dar nu și a celui stîng, este urmată de scăderea cantității de insulină, secretată după administrarea de glucoză, ceea ce a făcut să se afirme că un stimul semnificativ, pentru secreția de insulină, este transmis prin sistemul nervos central spre celulele *beta*, prin intermediul nervului vag drept.

În ceea ce privește influența receptorilor alfa- și beta-adrenergici asupra secreției de insulină, se afirmă că L-adrenalina și l-noradrenalina în concentrații slabe exercită un efect inhibitor important, atît timp cît durează administrarea lor. Fenoxibenzamina, care blochează receptorii alfa-adrenergici se opun acestui efect. L-isoprenalina, stimulator al receptorilor beta-adrenergici, are o acțiune bifazică : după o fază scurtă de stimulare, apare o inhibiție progresivă a secreției de insulină. Propranololul, blocant al receptorilor beta-adrenergici, se opune primei faze de stimulare, determinată de isoprenalină și nu modifică faza a doua de inhibiție. Diazoxidul inhibă eliberarea, dar nu și sinteza de insulină. De asemenea, AMP ciclic ar interveni în insulinosecreție, eliberînd glucozo-6-fosfat (semnal al insulinosecreției) și furnizînd energia necesară secreției granulelor de insulină.

Glucagonul, enterohormonii (pancreazimina și poate gastrina), ca și AMP ciclic exogen, cresc valoarea AMP ciclic al celulei *beta* și stimulează insulinosecreția.

În mod normal, insulina se secretă în modul următor : sub efectul unui stimul insulinosecretor, sacii cu perete dublu, care conțin granulele, migrează către membrana protoplasmatică și se fuzionează cu ea, iar la punctul de contact între săculeț și membrană apare un hiatus, prin care granula pătrunde în capilar, unde este rapid dizolvată. Suprimarea stimulului insulinosecretor este urmată de refacerea săculețelor și a conținutului lor.

Pentru a ajunge la locul de ejecție, granula de insulină trebuie să traverseze cinci membrane și cinci spații între membrane. Modificările structurale ale acestor membrane și ale acestor spații, care pot fi legate de condiții fiziologice, sînt capabile să modifice viteza de migrare a săculețului și caracterele de reactivitate ale celulelor *beta*, ca răspuns la un stimul insulinosecretor.

S-a calculat că doza de insulină, secretată de celulele *beta* în 24 de ore, este de aproximativ 55 U.I., cantitate care depășește nevoile fiziologice ale organismului, care ar fi de 22—30 U.I., după cum au arătat studiile făcute la cei cu pancreatectomie totală.

S-a constatat că în timp ce pancreasul normal ar conține 200 U.I. de insulină, la diabetic există mai puțină insulină extractibilă sub formă de granule *beta*. Tehnica actuală de determinare a insulinemiei este cea radioimunologică, cu ajutorul căreia valorile bazale ale insulinemiei (după 12 ore de post) la om sînt de 10—20 microunități/ml de plasmă.

Scanned with OKEN Scanner

Desigur că procesele implicate în insulinosecreţie sînt foarte numeroase, ele fiind rezultatul unor multiple experienţe *in vivo* şi *in vitro*.

Transportul şi metabolismul insulinei. Există dovezi că insulina s-ar găsi în sînge sub două forme : o formă „liberă", care se aseamănă cu insulina extrasă din pancreas, şi o formă „legată", care ar avea proprietăţile generale ale beta-globulinei, reprezentînd forma de transport a insulinei. Studiile pentru distribuţia insulinei au folosit marcarea hormonului cu I^{131}. După administrarea de 10 U.I. de insulină cristalină intravenos la omul normal, 98% dispare după 20 de minute, iar după 60 de minute dispare 100%. Ficatul şi rinichiul intervin în mod important în concentraţia de insulină. Ficatul reţine mai multă insulină, cînd aceasta a fost injectată în vena portă, decît într-o venă periferică. La nivelul ficatului, are loc şi distrugerea sau legarea de o proteină a 50% din insulina portală. Persoanele normale extrag 39±4% din insulina conţinută în sîngele arterial renal. Această cifră corespunde la un clearance mediu al insulinei de 106±28 ml/min., în timp ce filtraţia glomerulară medie şi clearance-ul urinar al insulinei sînt respectiv de 61±11 ml/min. şi 0,53±0,5 ml/min.

Extracţia renală are loc mai ales la nivelul tubilor proximali şi este independentă de insulinemie, rămînînd constantă, fie că subiectul este pe nemîncate, fie că este supus unei încărcări cu glucoză. La cei cu insuficienţă renală moderată (clearance-ul glomerular peste 22 ml/min.), procentajul de extracţie este mai mic, din cauza diminuării fluxului sanguin renal. În caz de insuficienţă renală severă (filtraţia glomerulară sub 6 ml/min.), procentajul de extracţie nu este mai mare de 9%, cantitatea de insulină distrusă fiind foarte mică.

Această constatare are un interes dublu :

— explică scăderea nevoilor de insulină la diabeticii cu insuficienţă renală severă (de fapt, cantitatea de insulină distrusă de rinichi fiind scăzută, aceşti bolnavi realizează o economie insulinică) ;

— sugerează posibilitatea studiului metabolismului renal al insulinei ca metodă de explorare funcţională renală, mai ales în nefropatiile cu atingere predominant tubulară.

Placenta distruge importante cantităţi de insulină, ceea ce explică rolul favorizant al sarcinii în apariţia stadiului clinic al diabetului zaharat. Problema transportului şi a metabolismului insulinei este desigur complexă şi urmează să fie studiată în continuare, beneficiind de posibilitatea de a doza insulinemia.

Insulinemia şi diabetul zaharat. O serie de cercetări din ultimii ani, în care s-au raportat valorile insulinemiei în diabetul zaharat, au arătat că insulinemia este diferită, în raport cu formele clinice ale diabetului zaharat şi cu stadiile lui evolutive. Astfel :

— la un anumit număr de diabetici, mai ales la care boala a debutat în copilărie, după un oarecare timp, nu se constată insulină detectabilă în plasmă ;

— carenţa absolută de insulină nu este constatată la începutul diabetului, atît în diabetul tardiv al obezilor, cît şi în diabetul apărut în copilărie şi în tinereţe ;

— cantitatea de insulină extractibilă din pancreas a variat în raport cu formele clinice ale diabetului, constatîndu-se un deficit marcat în diabetul

Scanned with OKEN Scanner

juvenil și cantități normale sau crescute în diabetul adultului neinsulinodependent, după cum în alte cazuri de diabet al adultului media de insulină extractibilă din pancreas a fost de 40%.

La un grup foarte mic de consanguini ai unor diabetici, care au prezentat hipoglicemie reactivă după glucoză, cantitățile de insulină pot să crească foarte mult după 30 sau 60 de minute de la ingerarea glucozei, deși cantitățile de insulină pe nemîncate sînt normale.

Afirmația insistentă din ultimii ani a multor cercetători că, în unele forme ale diabetului zaharat al maturității și — mai ales — în diabetul zaharat al obezilor ar exista o insulinemie normală sau crescută, nu este confirmată de unele cercetări.

Duprey și colab. consideră că insulinemia poate fi apreciată corect, dacă se ține seama de intensitatea stimulului, care a determinat secreția, respectiv de nivelul glicemiei (stimulul fiziologic al insulinosecreției). Pentru aceasta, propune să se determine „coeficientul de insulinosecreție", rezultatul din compararea glicemie-insulinemie. Principiul este următorul : în primul rînd, se determină corelația normală între insulinemie și glicemie la martori, apoi se raportează insulinemia persoanelor testate la insulinemia medie a persoanelor normale pentru glicemii identice. Rezultatul este exprimat în procente față de insulinemia normală medie. Dacă se procedează în acest mod, nu se confirmă datele citate cu privire la valorile diferite ale insulinemiei între diabetul de tip juvenil, diabetul adulților și diabetul obezilor. Calculînd coeficientul de insulinosecreție la normali, s-a constatat că este egal cu 2, respectiv cu $1,98 \pm 0,06$. La diabeticii cu greutate normală, coeficientul avea următoarele valori : $1,40 \pm 0,14$, în diabetul juvenil ; $1,40 \pm 0,12$, în diabetul adultului ; $1,49 \pm 0,13$, în diabetul vîrstnicului.

La diabeticii obezi, coeficientul de insulinosecreție a fost în medie de $1,52 \pm 0,09$; la cei cu glicemia sub 250 mg% la 60 de minute după încărcare cu glucoză, coeficientul de insulinosecreție a fost $1,72 \pm 0,10$. La obezii cu diabet mai sever, la care glicemia la 60 de minute după încărcarea cu glucoză a fost egală sau peste 250 mg%, coeficientul de insulinosecreție a fost de $1,29 \pm 0,04$. Obezii nediabetici sînt singurii, care au prezentat valori mai mari decît la normal, coeficientul de insulinosecreție fiind de $2,22 \pm 0,07$. Stabilind coeficientul insulinosecreției, se pot face aprecieri mai corecte asupra deficitului insulinic, decît cu ajutorul datelor furnizate de valoarea absolută a insulinemiei. Se temperează deci considerabil noțiunea de hiperinsulinism din cursul unor forme clinice ale diabetului zaharat. În plus, coeficientul insulinosecreției poate fi util pentru depistarea diabetului zaharat, asociindu-se probelor clasice de hiperglicemie provocată.

Mecanism de acțiune

În prezent, acțiunea insulinei a cîștigat o înțelegere mult mai completă față de acum 2—3 decenii, cînd insulina era considerată ca un hormon cu acțiune numai asupra metabolismului glucidic. Dar controversele asupra modului de acțiune a insulinei continuă. Însuși *Best* afirma în 1971 : „vom face un mare salt înainte, cînd vom determina exact modul de acțiune a insulinei".

Scanned with OKEN Scanner

Insulina determină multiple modificări în organism, dar se pune întrebarea cîte din acestea sînt secundare acţiunii ei primare de favorizare a transportului glucozei prin membranele celulare ? Postulatul că insulina acţionează prin creşterea transferului sau transportului glucozei din spaţiile extracelulare în interiorul celulei au fost formulate în 1949, pe baza unor date experimentale, efectuate de mulţi cercetători la diferite animale. În favoarea ipotezei că insulina creşte permeabilitatea membranei celulare pentru glucoză, au fost aduse următoarele argumente :

— consumul glucozei de către ţesuturile extrahepatice la cîine este în funcţie de glicemie ; la animalul pancreatectomizat, acest consum este redus la normal, cînd creşte glicemia, fapt care ar compensa lipsa de insulină, realizînd o „hipertensiune de glucoză" ; insulina nu ar interveni deci în utilizarea glucozei de către celulă, ci în pătrunderea ei intracelular ;

— insulina creşte spaţiul de repartiţie al galactozei ; cum acest monozaharid nu este metabolizabil, creşterea spaţiului nu poate rezulta decît printr-o pătrundere intracelulară crescută ;

— cînd membrana celulară este distrusă (omogenate de ţesuturi), nu se observă acţiunea insulinei ;

— insulina creşte concentraţia glucozei libere, în interiorul celulei adipoase, a celulelor musculare sau cardiace.

Mecanismul intim al transferului transmembranar şi intervenţia insulinei în acest mecanism nu sînt încă elucidate, dar se insistă în mod deosebit asupra rolului receptorilor de membrană din ţesuturile şi din organele sensibile la insulină, cum sînt : ficatul, muşchiul, ţesutul adipos. Majoritatea autorilor admit existenţa în membrana celulară a unui transportor de glucoză. Legătura între acest transportor şi glucoză ar fi favorizată de insulină.

Multiplicitatea remarcabilă a intervenţiei insulinei în procesele metabolice nu poate fi redusă, în stadiul actual al cunoştinţelor, la un mecanism unic. S-a susţinut că efectul primar al hormonului nu este localizat la nivelul membranei celulare pentru faptul că insulina este activă şi în sistemele acelulare. S-a afirmat că diferitele acţiuni ale insulinei, ar fi total independente unele de altele, că acţionează direct la nivelul a numeroşi receptori, situaţi în puncte diferite ale celulei şi într-un loc primar unic.

Insulina şi metabolismul glucidelor. S-a emis ipoteza că insulina ar modifica nu numai cantitativ, ci şi calitativ metabolismul glucozei, că ar acţiona mai mult asupra căii hexozomonofosfat, decît a celei Embden-Meyerhof, că ar favoriza preferenţial sinteza glicogenului şi că locul de acţiune ar putea fi interiorul celulei, sistemul transportor de hidrogen şi îndeosebi cuplul NADP-$NADPH_2$.

Pentru sistematizare, vom prezenta succesiv această acţiune la nivelul ţesutului muscular, ficatului, ţesutului adipos, sistemului nervos.

a) *Ţesutul muscular* este beneficiarul principal al acţiunii hipoglicemiante a insulinei. Trecerea glucozei din capilare la suprafaţa exterioară a celulelor se face prin difuziune şi nu este influenţată de insulină. În schimb, insulina accelerează transportul glucozei, la nivelul membranei celulare a muşchiului. Această trecere este reversibilă şi se poate efectua în cele două direcţii şi cele două căi sînt accelerate de insulină.

Scanned with OKEN Scanner

O cantitate considerabilă de glucoză poate fi utilizată în absența insulinei, dar este necesar ca glicemia să crească semnificativ pentru ca această utilizare să se efectueze. În timp ce la persoanele normale, creșterea glucozei în celulă se face la o glicemie de 80—120 mg%, la cei cu diabet zaharat netratat pragul tisular crește la 400 mg%. O cantitate suficientă de insulină readuce pragul la normal. Mușchiul este cel mai mare consumator de glucoză, dar dacă aceasta îi lipsește el poate utiliza o cantitate considerabilă de lipide. În mușchi, nu poate avea loc neoglicogeneza.

b) *La nivelul ficatului*, acțiunea insulinei este controversată. Ceea ce este cert, este că insulina intervine în mai multe etape pentru a diminua cantitatea de glucoză pe care ficatul poate să o elibereze în circulație. Insulina la nivelul ficatului are acțiuni multiple, și anume :

— în ficatul izolat, stimulează oxidarea glucozei în CO_2 și restabilește oxidarea inhibată de glucagon ;

— favorizează activitatea glucokinazei ;

— diminuă activitatea enzimelor, care catalizează gliconeogeneza ;

— diminuă neoglicogeneza, prin stimularea activității și neoformării enzimelor limitative ale glicolizei (glucokinaza, fosfofructokinaza, piruvatkinaza), al căror efect se opune celui al enzimelor neoglicogenezei (glucozo-6-fosfataza, fructozo-1-6-fosfataza, fosfoenolpiruvatcarbokinaza și piruvatcarboxilaza).

Ficatul ar răspunde în modul următor la insulină : crește captarea de glucoză, scade eliberarea de glucoză, crește glicogeneza, crește lipogeneza, crește sinteza proteinelor, scade glucozo-6-fosfataza, crește glucozo-6-fosfatul, crește sintetaza, scade neoglicogeneza.

c) *La nivelul țesutului adipos*, în absența insulinei, lipogeneza scade foarte mult, în timp ce lipoliza crește. În mod normal, pînă la 30% din glucidele de origine alimentară ingerate se depun sub formă de trigliceride în țesutul adipos, ca rezervor de energie.

În diabetul zaharat, metabolismul glucozei în țesutul adipos este încetinit, ceea ce determină o diminuare importantă a sintezei acizilor grași și hidroliza trigliceridelor de rezervă, cu punerea în libertate a acizilor grași, care pot da naștere în ficat la o cantitate crescută de acetoacetat și hidroxibutirat, care duc la acidoză metabolică, atunci cînd este depășită posibilitatea de metabolizare.

d) *La nivelul sistemului nervos*, insulina accelerează pătrunderea glucozei în celulele cerebrale și în măduva spinării, mărind și sinteza glicogenului și a aminoacizilor.

Insulina și metabolismul lipidic. Obezitatea celor cu hiperinsulinism tumoral (adenom Langerhans) sau funcțional (obezitatea prin supraalimentație cu glucide) și invers, topirea țesutului adipos în diabetul decompensat clinic sau experimental, reversibilă prin insulinoterapie, sînt — printre altele — martorii clinici ai raporturilor, care unesc metabolismul lipidelor cu cel al glucidelor și efectele fiziologice ale insulinei.

Acțiunea dominantă a insulinei la nivelul țesutului adipos constă de fapt în sinteza trigliceridelor, plecînd de la glucoză ; această cale metabolică există și în mușchi, dar ea este mult mai importantă la nivelul țesutului adipos, unde trigliceridele reprezintă 99% din lipide.

Scanned with OKEN Scanner

Insulina are o importantă acţiune lipogenetică şi împiedică lipoliza.

a) *Acţiunea lipogenetică* comportă două etape : sinteza acizilor graşi şi esterificarea glicerolului prin acizi graşi, dînd naştere trigliceridelor. Această acţiune este dovedită de faptul că la animalul diabetic, care nu poate transforma glucidele în lipide, există o reducere a liposintezei, care este corectată de insulină.

În liposinteză, joacă rol oxidarea glucozei pe calea şuntului pentozelor. Sinteza acizilor graşi, de către ţesutul hepatic în prezenţa insulinei, este mult crescută, prin adăugarea glucozei la mediu.

Prin catabolismul glucozei, se aduce la celulă — pe de o parte — radical acetil (materie primă iniţială), iar — pe de altă parte — $NADPH_2$ indispensabili reducerilor succesive. Aportul de $NADPH_2$ şi $NADH_2$ este asigurat de catabolismul glucozei pe calea Embden-Mayerhof (generatoare de $NADH_2$) şi pe cea a şuntului hexozomonofosfat-Dickens-Horecker (generatoare de $NADPH_2$). Dacă sinteza de acizi graşi necesită numai $NADPH_2$, atunci această sinteză este sub dependenţa exclusivă a catabolismului glucozei pe calea şuntului hexozomonofosfat.

b) *Acţiunea antilipolitică* a insulinei rezultă în parte din acţiunea lipogenetică : cantitatea de glicerofosfat disponibilă creşte şi astfel viteza de sinteză a trigliceridelor depăşeşte pe cea a lipolizei, ceea ce antrenează o scădere a acizilor graşi liberi în sînge. Insulina inhibă şi direct lipoliza : ea inhibă lipaza, care hidrolizează în mod normal trigliceridele în glicerol şi acizi graşi. Dimpotrivă, în sînge insulina ar stimula lipoproteinlipaza şi ar favoriza astfel scăderea lipemiei. Insulina inhibă acţiunea lipolitică a unor hormoni, ca : adrenalină şi noradrenalină, ACTH, cortizol şi glucagon.

Insulina şi metabolismul proteinelor. Este dovedită acţiunea insulinei asupra sintezei proteinelor, deci are o acţiune anabolizantă. În diabetul zaharat decompensat, există o marcată denutriţie proteică. Deficitul insulinic duce la scăderea sintezei proteinelor şi la creşterea catabolismului proteic, cu exces de aminoacizi plasmatici şi de azot neproteic, aminoacidurie, perturbări pe care administrarea de insulină le corectează.

Insulina creşte pătrunderea în diafragm a unor aminoacizi (glicocolul, metionina, prolina, hidroxiprolina, serina, treonina), fără a influenţa transportul altora. Ea stimulează trecerea tuturor aminoacizilor în muşchiul cardiac cu excepţia tirozinei şi a fenilalaninei. În toate aceste cazuri, această acţiune insulinică este dependentă de transportul glucozei.

Insulina intervine la nivelul tuturor etapelor de încorporare a aminoacizilor în proteine, asigurînd :

— transportul aminoacizilor prin membrana celulară ;

— formarea intracelulară de aminoacizi, care prin transaminare participă la sinteza acizilor aminaţi neesenţiali ;

— activarea prin ATP a aminoacizilor, pentru a forma adenilaţi de acizi aminaţi ;

— transferul acizilor aminaţi pe un acid ribonucleic solubil ;

— legături peptidice între aminoacizi.

La nivelul ficatului, insulina creşte încorporarea aminoacizilor în proteine. Acest efect necesită prezenţa glucozei în lichidul ambiant. Încorpo-

Scanned with OKEN Scanner

rarea aminoacizilor este diminuată la nivelul mitocondriilor și microsomilor ficatului la șobolanul cu diabet aloxanic, fapt care s-ar datora unei sinteze defectuoase de ARN-mesager. Această diminuare este corijată de insulină.

Insulina crește transportul aminoacizilor și încorporarea lor în proteine, la nivelul țesutului adipos, chiar în absența glucozei. Țesutul adipos se comportă deci din acest punct de vedere ca mușchiul.

Insulina și metabolismul hidroelectrolitic. Insulina favorizează pătrunderea în celulă a potasiului și a fosfaților. Ea ar antrena, de asemenea, o ușoară retenție hidrosalină. S-a afirmat că ionii de Mg^{++} sînt foarte importanți pentru acțiunea insulinei.

Antagoniștii insulinei

Acțiunea complexă a insulinei în procesele metabolice este, în unele cazuri, contracarată de o serie numeroasă de factori, care pot fi reuniți sub termenul de antagoniști ai insulinei.

Se consideră ca antagonist al insulinei orice substanță, care are una din următoarele acțiuni: interferează cu sinteza sau cu eliberarea pancreatică de insulină, crește ritmul de degradare a insulinei, modifică insulina circulantă sau se combină cu ea, inhibă activitatea ei biologică, alterează răspunsul organului-țintă la acțiunea hormonului.

Tchobroutsky afirmă că acțiunea antagonistă față de insulină se poate manifesta în modul următor :

— distrugerea insulinei (ca de ex., insulinaza) ;

— inhibarea acțiunii tisulare a insulinei ;

— antrenarea hiperglicemiei (cum este cazul unor hormoni care nu pot fi considerați în sens strict ca antagoniști reali ai insulinei, dar a căror acțiune hiperglicemiantă contracarează acțiunea hipoglicemiantă a insulinei, deci sînt antagoniști fiziologici) ;

— blocarea activității insulinei, mecanism prin care acționează anticorpii antiinsulinici (antagonism imunologic).

Substanțe antagoniste. Vallance-Owen a susținut existența în unele cazuri a unei sinalbumine cu acțiune antiinsulinică. El a arătat că această substanță ar putea fi identică cu lanțul fenilalanin al insulinei.

Antoniades susține că antagonistul se situează la nivelul legăturii insulinei cu o proteină bazică, legătură care diminuă efectul insulinei la nivelul mușchiului, dar nu la nivelul țesutului adipos.

Problema inactivității cel puțin parțiale a insulinei circulante a fost explicată de *Antoniades,* prin existența a două forme de insulină circulantă : „liberă" și „legată". Numai forma „liberă" ar fi complet activă din punct de vedere biologic și ar fi pusă în libertate la sănătos, după încărcarea cu glucoză, dintr-un complex în care este legată o proteină de transport. În diabet, acest „mecanism insulinoreglator periferic" ar fi dereglat ; după încărcarea cu glucoză, creșterea componentei „libere" apare tardiv.

Antagoniștii hormonali sînt reprezentați de hormonul somatotrop STH, ACTH, catecolamine, glucocorticoizi, glucagon și tiroxină. O serie de ex-

Scanned with OKEN Scanner

perienţe pe animale sau numai pe ţesuturi au evidenţiat această acţiune. Antagoniştii hormonali ai insulinei sînt activi numai dacă injecţia lor la animal se face cu mai multe ore înaintea insulinei.

Rolul antagoniştilor hormonali ai insulinei este important şi complex, dar nu este posibil să insistăm aici pe larg şi asupra acestei probleme. Date fiind relaţiile bihormonale insulină-glucagon, vom aminti pe scurt cîteva probleme ale glucagonului.

Glucagonul este hiperglicemiant prin acţiunea glicogenolitică la nivelul ficatului, unde scade semnificativ concentraţia glicogenului. Glucagonul stimulează eliberarea atît a insulinei, cît şi a somatostatinului, în timp ce insulina şi somatostatinul inhibă eliberarea de glucagon, asigurînd baza unei relaţii. Acţiunea glucagonului este folosită în tratamentul şi în explorarea unor hipoglicemii. Injecţiile repetate de glucagon cresc concentraţia glicogenului hepatic, printr-o acţiune gliconeogenetică mai puternică decît a glucocorticoizilor. Secreţia de glucagon ar fi stimulată de hormonul de creştere. Glucagonul activează adenilciclaza hepatică şi creşte astfel concentraţia în 3′-5′-AMP ciclic. În plus, creşte forţa de contracţie miocardică şi frecvenţa cardiacă, fără a provoca aritmii.

În ceea ce priveşte rolul hormonilor antagonişti ai insulinei, se poate spune că insulina stimulează şi favorizează căile sintezei şi stocajul anabolic, în timp ce cei mai mulţi hormoni antiinsulinici favorizează mai ales căile catabolice.

Rolul antagonist faţă de insulină al acizilor graşi liberi şi al corpilor cetonici a fost demonstrat de nenumărate ori în starea de acidoză diabetică. Acizii graşi liberi şi corpii cetonici cresc în situaţia de înfometare a diabeticilor şi sub influenţa hormonului de creştere.

Anticorpii antiinsulină. Insulina este antigenică pentru om şi pentru animal ; injecţia insulinei poate da loc la formarea de anticorpi antiinsulină, care sînt globuline.

Complexele insulină-anticorpi antiinsulină sînt solubile ; pe hîrtie migrează cu beta- şi gamma-globulinele ; pot fi precipitaţi printr-un ser antiglobulinic.

După cîteva luni de insulinoterapie, practic la toţi diabeticii există anticorpi antiinsulină. *Rosselin* şi colab. nu au decelat anticorpi antiinsulină la normali sau la diabeticii, care nu s-au tratat cu insulină.

Anticorpii antiinsulină prezintă un dublu interes :

— creşterea lor joacă rol în unele cazuri de insulinorezistenţă ;

— existenţa lor a permis să se pună la punct tehnica radioimunologică de dozare a insulinei (şi a tuturor hormonilor polipeptidici).

Administrarea insulinei determină producerea mai multor tipuri de anticorpi :

— anticorpii legaţi de celule apar la diabeticii, care au o alergie de tip retard, o fixare a insulinei de către leucocite, fără a se observa anticorpi circulanţi ;

— anticorpii sensibilizînd pielea apar la diabeticii, care fac o reacţie alergică localizată, imediat după injecţie şi care au o cutireacţie pozitivă ; aceşti anticorpi aparţin grupului imunoglobulinelor IgE ;

Scanned with OKEN Scanner

— anticorpii circulanți și neutralizanți apar, de obicei, după cîteva luni de insulinoterapie și aparțin grupului imunoglobulinelor IgG. Ei fixează insulina injectată și adesea nu-i neutralizează efectul decît pasager. După un timp, care este variabil de la un individ la altul, insulina se poate disocia din complexul antigen-anticorp și să aibă astfel un efect tardiv. Într-o concentrație crescută, acești anticorpi pot determina o rezistență la insulină.

S-a emis ipoteza că anticorpii antiinsulină ar putea să exercite o acțiune asupra altor țesuturi și, în particular, să joace un rol în apariția angiopatiei diabetice.

Injecția intravenoasă sau intraperitoneală la un animal intact a unui ser antiinsulină puternic și convenabil ales este capabilă să realizeze un diabet acut experimental, care ar fi determinat prin neutralizarea insulinei circulante endogene. *Moloney* și colab. au realizat un asemenea diabet la șoarece, administrînd pe cale intravenoasă un antiser cu titru foarte ridicat și în doze suficiente. În mai puțin de 12 ore, s-a instalat un diabet acut, cu hiperglicemie, glicozurie considerabilă și cetonurie, animalul a devenit anuric și a murit în 24—36 de ore. Administrarea unor doze mai puțin importante sau a unui ser cu titru mai scăzut sau administrarea pe cale subcutanată sau intraperitoneală determină apariția numai a hiperglicemiei și a glicozuriei tranzitorii, cu revenirea la normal după 2—3 zile.

Cunoașterea nu numai a structurii primare a insulinei, dar chiar a structurii secundare și terțiare va putea eventual permite obținerea prin sinteză a unei insuline, care să nu mai genereze anticorpi. Prin purificarea completă, s-au produs în ultimii ani insulinele Mono Component, despre care se afirmă că nu au o acțiune antigenică. Cercetările continuă, dar oricum ele reprezintă un succes în plus în ceea ce privește calitatea preparatelor de insulină.

Preparate de insulină

În prezent, există foarte numeroase sortimente de insulină, toate fiind însă insuline naturale, extrase din pancreasul a diferite specii (bou, porc, cașalot etc.). Dintre toate, insulina de porc are o compoziție chimică asemănătoare cu aceea a insulinei umane și este mai puțin antigenică.

Preparatele de insulină diferă însă între ele prin modul lor de acțiune și se clasifică astfel :

— insuline cu acțiune rapidă ;

— insuline cu acțiune intermediară ;

— insuline cu acțiune prelungită (retard).

Este foarte important ca atît personalul medico-sanitar, cît și bolnavii și familiile lor să știe tot despre preparatul pe care îl folosesc, altfel se poate face un tratament necorespunzător și periculos, fie imediat (comă hipoglicemică), fie tardiv (apariția mai frecventă și mai gravă a angiopatiei diabetice în stadii clinice avansate).

Există multe preparate de insulină, produse de diferite fabrici de medicamente, lista lor fiind foarte lungă. Fiecare se încadrează în una din cele trei categorii de insulină : rapidă, intermediară, prelungită (retard) ; me-

Scanned with OKEN Scanner

dicul trebuie să știe cu certitudine felul de insulină folosită, pentru a evita greșeli, uneori grave.

Cu toate că astăzi se folosesc și alte medicamente antidiabetice, insulina rămîne încă cel mai sigur dintre acestea, fiind capabilă să asigure compensarea tulburării metabolice, în aproape toate cazurile de diabet zaharat. Insulina poate echilibra și acele cazuri, care în prezent beneficiază de tratament antidiabetic oral, ceea ce invers nu este valabil (de ex., diabetul zaharat de tip juvenil).

Aproximativ 15—20% din diabetici nu se pot lipsi nici în prezent de ajutorul insulinei, pentru ca să poată trăi, să poată munci, să ajungă la o medie de viață asemănătoare cu a nediabeticului. De mai multe ori, unii diabetici refuză cu obstinație acceptarea tratamentului cu insulină, argumentînd că un medic le-a spus că odată ce au început un asemenea tratament nu-l mai pot întrerupe, ceea ce desigur nu este adevărat în toate cazurile. Așa după cum am mai arătat, mulți diabetici adulți, care la depistarea diabetului au cetoză, după un tratament inițial obligatoriu cu insulină, pot beneficia în tratamentul cronic de preparate orale, iar alteori numai de regim alimentar.

În ceea ce privește indicația insulinei, în tratamentul diabetului zaharat, este foarte corectă următoarea formulare : „insulina este indicată la toți bolnavii cu diabet zaharat, la care un control adecvat al hiperglicemiei nu poate fi obținut cu alte metode de tratament".

TABELUL V

Timpul de acțiune al principalelor preparate de insulină injectate subcutanat și orarul reacțiilor hipoglicemice

Preparatul de insulină	Începutul acțiunii ore	Maximum de acțiune ore	Durata acțiunii ore	Orarul reacțiilor hipoglicemice
Acțiune rapidă				
Insulina cristalină	1/2	2—4	6—8	3—4 ore de la injecție
Preparate comerciale :				
Insulin Novo Actrapid	1/2	2—3	5—6	
Insulin Novo Actrapid MC	1/2	2—3	5—6	
Acțiune intermediară				
Izofan-zinc-insulina	1	4—8	12—18	După amiază
Preparate comerciale :				
Insulin Novo Rapitard	1/2	4—8	16—18	După amiază
Insulin Novo Semilente	1	5—7	12—16	După amiază
Insulin Novo Semilente MC	1	5—7	12—16	După amiază
Diinsulin 50	1/2—1	2—4	6	Înaintea dejunului
Diinsulin 75	1/2—1	6—8	12	La sfîrșitul după amiezii
Insulin Monotard Novo MC	2	7—15	$2^1/_2$—22	
Acțiune prelungită				
Protamin-zinc-insulina	3—4	8—14	20—24	La sfîrșitul după amiezii, în timpul nopții, înaintea micului dejun
Preparate comerciale :				
Insulin Novo Lente	2—3	7—12	20—24	Înaintea micului dejun
Insulin Novo Lente MC	2—3	7—12	20—24	Înaintea micului dejun
Long-insulin	2—3	8—14	20—24	Înaintea micului dejun
Insulin Novo Ultralente	3—5	10—18	30—36	În timpul nopții, înaintea micului dejun

Scanned with OKEN Scanner

A. *Insulina cu acțiune rapidă*

Insulina cristalină (*Insulină* [1], *Insulină P* [1], Insulin Hoechst [2], Insulin S Hoechst [2], Alt insulin, Endopancrine, Insulin Novo Actrapid [3], Regular Iletin [4], Insulin [5]).

Asupra denumirii corecte a acestui preparat de insulină nu există un punct de vedere comun. I se mai spune de multe ori „insulină ordinară", denumire nu prea fericită din punct de vedere al bolnavului, care poate să creadă că este tratat cu un medicament insuficient de bun, cu atît mai mult că trebuie să facă trei injecții zilnice, uneori toată viața și ar aprecia eventual că efortul pe care-l facem nu este justificat, din cauza calității preparatului. În urmă cu mai mulți ani, noi am fost de părere să-i spunem „insulină obișnuită". Mai nou, pentru aceleași motive, ca și cele anterioare, credem că nici acest termen nu este prea fericit și, din această cauză, în prezent preferăm termenul de „insulină cristalină".

Insulina cristalină fabricată în țara noastră (*Insulină* [1], *Insulină P* [1]) se prezintă sub formă de soluție clară, în flacoane de 5 ml, conținînd 200 U.I. pe flacon, deci 40 U.I./ml.

Există preparate de insulină cristalină, produse de diferite firme străine, preparate în flacoane de 10 ml, conținînd 20, 40 sau 80 U.I. sau 100 U.I./ml de insulină pe ml. Este necesar ca înainte de utilizarea unui preparat de insulină, să se cunoască în mod foarte exact concentrația în unități pe ml, fapt care este notat pe fiecare flacon.

De obicei, insulina cristalină este extrasă din pancreasul de bovine (*Insulină* [1], Insulin Hoechst [2]), dar există și preparate de insulină extrase din pancreasul de porc [6] (*Insulină* P [1], Insulin S Hoechst [2], Insulin Novo Actrapid [3]).

Dintr-un kilogram de pancreas de bovine se extrag 100 mg de insulină (2 210 U.I.); într-un miligram de insulină cristalină există 22,1 U.I., deci o unitate de insulină cristalină corespunde la activitatea a 40,82 gamma-insulină etalon. Punctul izoelectric al insulinei cristaline este la *p*H de 5,30—5,35. La acest *p*H, insulina cristalină precipită din soluție sub formă amorfă.

Insulina se măsoară în unități : unitatea fiziologică de insulină este cantitatea de extras, care, administrată unui iepure de 2 kg, determină în următoarele 3 ore o scădere a glicemiei de la 150 mg % (glicemia normală a iepurelui pe nemîncate) pînă la 45 mg % (nivel convulsiv) (*Baciu*).

Insulina cristalină se prezintă ca o soluție clară, orice modificare a culorii obligă la renunțarea la folosirea flaconului respectiv. Insulina crista-

---

[1] Producător : BIOFARM (R. S. România, București).
[2] Producător : HOECHST (R. F. Germania).
[3] Producător : NOVO (Danemarca).
[4] Producător : LILLY (S.U.A.).
[5] Producător : CHINOIN (R. P. Ungară).
[6] Insulina de porc este utilă, în special bolnavilor cu diabet zaharat, care prezintă alergie sau rezistență față de insulina bovină.

Scanned with OKEN Scanner

lină, ca toate preparatele de insulină, trebuie păstrată la rece, la o temperatură de 4—10 °C, ferită de căldură, de razele directe ale soarelui și nu va fi expusă înghețului. Flaconul trebuie încălzit în mînă, înainte de a extrage insulina necesară. Injectarea unei soluții prea reci poate provoca dureri la locul injecției.

Deoarece insulina este distrusă în mediu acid, nici unul din preparatele existente nu se poate administra pe cale orală. Credem că speranța de a obține o insulină activă pe cale orală nu va întîrzia prea mult să devină o realitate. Aceasta ar reprezenta un progres imens, capabil să permită o insulinoterapie mult mai bine adaptată variațiilor glicemice.

Insulina cristalină este singurul preparat de insulină, care se poate administra intravenos, așa cum este necesar în tratamentul comei diabetice. În administrarea intravenoasă, insulina începe să acționeze după 5 minute, atinge maximum la 30 de minute și activitatea ei practic se epuizează după 1 oră de la injecție. Timpul de înjumătățire este de 5—7 minute.

În administrarea subcutanată, care este calea cea mai obișnuită de utilizare, insulina cristalină începe să acționeze după aproximativ 30 de minute, atinge maximum între 2—4 ore și durează 6—8 ore.

Cantitatea de insulină cristalină necesară pentru o zi va fi împărțită în trei injecții, la interval de opt ore, deoarece numai în acest mod se poate spera să se obțină un profil al glicemiei nictemerale, cît mai apropiat de cel fiziologic.

În ultima vreme, insulinei cristaline i se acordă o atenție particulară, întrucît o serie de lucrări recente susțin că tratamentul cu astfel de insulină este mai bun decît cel cu preparate de insulină cu acțiune intermediară sau retard, deoarece mimează mai bine secreția fiziologică a endopancreasului beta-celular, decît o singură injecție cu insulină retard. Este foarte important ca cele trei injecții zilnice să fie făcute la intervale aproximativ egale de-a lungul a 24 de ore, de exemplu la ora 6,30, la 14,30 și la 21,30 sau și mai bine la 6, la 14 și la 22. Se va face și o repartiție corectă a alimentelor (nu numai a glucidelor), în cadrul celor trei mese principale și a celor două gustări zilnice.

De multe ori, în mod nejustificat, diabeticii care necesită trei injecții de insulină pe zi, fac aceste injecții la orele 7—8, la 13—14 și la 17—18. Injecția de seară se face astfel mult prea devreme ; din această cauză, dimineața se constată o glicemie foarte mare și o glicozurie mare de noapte, ceea ce determină medicul, în mod greșit, să crească dozele de insulină, fapt care poate duce la apariția hipoglicemiei, apoi la scăderea dozei de insulină și la apariția hiperglicemiei, intrîndu-se astfel într-un cerc vicios. Aceasta poate duce la părerea că este vorba de un diabet zaharat instabil, cînd de fapt pe bună dreptate este vorba de „medic instabil".

Repartiția dozelor, în cele trei injecții zilnice, se face în modul următor : dimineața doza cea mai mare, la prînz doza cea mai mică și seara doza intermediară. Astfel, de ex., dacă insulina necesară pentru o zi este de 60 U.I., se administrează astfel : 24 U.I. dimineața, 16 U.I., la prînz și 20 U.I. seara. Această repartizare a fost impusă de studiul nictemeral al glicemiei, care a constatat cea mai mare glicemie dimineața și cea mai mică după amiază în jurul orelor 16—17, ceea ce se explică prin concordanța cu secreția de

Scanned with OKEN Scanner

glucocorticoizi, care este cea mai crescută dimineaţa. Înainte de a proceda aşa, apăreau foarte multe şocuri hipoglicemice după amiaza, la orele 16—17, deoarece se administra cea mai mare cantitate de insulină înaintea mesei de prînz, judecînd simplist că la prînz se consumă cea mai mare cantitate de alimente şi trebuie să se administreze şi cea mai mare doză de insulină.

Atunci cînd bolnavul prezintă cetoză, care nu a dispărut cu 3 injecţii de insulină corect administrate, introducerea unei a patra injecţii, la ora 1 noaptea (de ex., 12—14 U.I.), urmată de ingestia unei cantităţi de glucide, de aproximativ 30 g, determină dispariţia rapidă a stării de cetoză, bineînţeles dacă aceasta nu are şi o altă etiologie, care nu a fost încă îndepărtată.

B. *Insuline cu acţiune intermediară*

Izofan-zinc-insulina *(Izofan-zinc-insulină* [1], HG-Insulin Hoechst [2], HG-Insulin S Hoechst [2], Depot-insulin Hoechst [2], Depot-Insulin S Hoechst [2], NPH Iletin [3], Komb-Insulin [2], Komb-Insulin S [2]) este o NPH insulină (Neutral Protamin Hagedorn).

Este o suspensie clară de cristale aciculare într-un mediu apos tamponat de insulină cristalizată, care conţine zinc şi sulfat de protamină. Adăugarea protaminei la insulină dă produse insolubile mai greu absorbabile, iar sarea de zinc modifică solubilitatea şi absorbţia produsului.

Mod de acţiune. Izofan-zinc-insulina are o acţiune hipoglicemiantă, care începe să se manifeste la 1 oră de la injectare, ajunge la maximum după 4—8 ore, durata de acţiune menţinîndu-se 12—18 ore.

Indicaţii. Izofan-zinc-insulina este indicată în toate formele de diabet zaharat, care necesită insulinoterapie, şi în care un asemenea preparat nu este contraindicat.

Contraindicaţii. Izofan-zinc-insulina nu trebuie folosită în tratamentul comei hiperglicemice, ca şi în diabetul zaharat cu cetoacidoză. Nu este indicată în diabetul zaharat, complicat cu diferite infecţii, în cazurile de diabet zaharat, care necesită intervenţii chirurgicale, care nu permit alimentaţia orală în primele zile postoperator. În unele cazuri de diabet zaharat instabil, izofan-zinc-insulina nu permite asigurarea echilibrului metabolic, asemenea bolnavi fiind mai uşor echilibraţi cu insulină cristalină.

Mod de administrare. Izofan-zinc-insulina se administrează numai pe cale subcutanată. Fiind vorba de o suspensie, înainte de a se extrage cantitatea de insulină, care urmează să fie injectată, flaconul se agită bine aproximativ un minut, pentru a se asigura o omogenizare a conţinutului. Injecţia se face imediat după ce insulina necesară a fost extrasă din flacon.

Doza de izofan-zinc-insulină necesară pentru echilibrarea diabetului zaharat diferă de la un bolnav la altul şi numai medicul tratant este capabil să o stabilească prin urmărirea atentă clinică şi biologică a diabeticului respectiv. Doza administrată odată nu va depăşi în general 40 U.I.

---

[1] Producător : BIOFARM (R. S. România, Bucureşti).
[2] Producător : HOECHST (R. F. Germania).
[3] Producător : LILLY (S.U.A.).

Scanned with OKEN Scanner

In forme de diabet zaharat de gravitate medie, în care se poate obține un echilibru metabolic foarte bun cu insulină cu acțiune intermediară se folosesc două injecții pe zi (la ora 7 și la ora 19), la 12 ore interval. În general, doza de dimineață este mai mare, de exemplu la un necesar de 40 U.I. zilnic, se administrează 24 U.I. dimineața și 16 U.I. seara, făcînd și o împărțire judicioasă a alimentelor. Astfel, glucidele se vor împărți în felul următor: 20% dimineața, 10% la ora 11, 40% la prînz, 10% la ora 17 și 20% seara.

Profilul glicemic zilnic, determinat de mai multe ori pe zi, de ex., la orele 7, 11, 17 și 23 (sîngele se recoltează pe fluorură de sodiu și se agită bine, pentru a evita coagularea și glicoliza), ca și glicozuria fracționată între orele 7—19 și 19—7, permit aprecieri dinamice asupra echilibrului metabolic al cazului respectiv.

Dacă se înlocuiește insulina cristalină cu izofan-zinc-insulină, trebuie să se țină seama că, în general, este necesară o cantitate de 2/3 de izofan-zinc-insulină, față de cantitatea de insulină cristalină, dar alteori poate fi necesară 3/4 sau 1/2; totul se va stabili prin tatonare în cursul spitalizării.

Reacțiile adverse sînt aceleași ca la toate preparatele de insulină.

Preparatul de insulină cu acțiune intermediară, fabricat în țara noastră (*Izofan-zinc-insulină* [1]), este prezentat în flacoane de 5 ml, conținînd 200 U.I. (40 U.I./ml).

Globin-insulina (Globine-Zn-Insuline Spofa [2]) conține: insulină, globină, zinc. Are aceleași caracteristici, ca și izofan-zinc-insulina.

Alte insuline. Preparatul de *insulină semilentă* (Insulin-Novo Semilente [3], Semilente Iletin [4]) este o suspensie neutră de insulină de porc, sub formă amorfă, cu adaos de zinc, la un *p*H de 7,5. Acțiunea acestui preparat începe la 1 oră după injecție, atingînd maximum după 5—7 ore; durata de acțiune este de 12—16 ore. Este prezentat în flacoane de 10 ml, conținînd 400 U.I. (40 U.I./ml) sau 800 U.I. (80 U.I./ml). Intră în proporție de 30% în amestecul, care reprezintă un alt produs de insulină lentă (Insulin Novo lente [3]).

Un alt preparat de *insulină cu acțiune intermediară* (Insulin Novo Rapitard [3]) este compus din 75% suspensie de cristale de insulină bovină, într-o soluție neutră de insulină cristalină, care reprezintă 25%. Nu conține substanțe chimice sau zinc pentru întîrzierea acțiunii. Acțiunea acestei insuline începe la 30 de minute de la administrare, este maximă între 4 și 8 ore și are o durată de 16—18 ore. Este prezentată în flacoane de 10 ml, care conțin 400 U.I.

Diinsulinele 50 și 75 (Di-Insulin Novo) [3], realizate de Hallas-Möller (1949), se prezintă ca soluții de insulină cu un *p*H de 2,8. Acțiunea unui izocianat blochează aminoacizii din molecula insulinei și permite formarea unei izoinsuline, care amestecată în proporție de 50% sau 75% cu insulina cristalină a permis fabricarea a două diinsuline 50 și 75. Se administrează subcu-

[1] Producător: BIOFARM (R. S. România, București).
[2] Producător: SPOFA (Cehoslovacia).
[3] Producător: NOVO (Danemarca).
[4] Producător: LILLY (S.U.A.).

Scanned with OKEN Scanner

tanat ; dacă este nevoie se pot face două injecţii zilnic. Acţiunea lor începe la 30—60 de minute, este maximă după 2—6 ore, iar durata de acţiune este de 8—12 ore.

C. *Insuline cu acţiune prelungită (retard)*

Protamin-zinc-insulina sau PZI (Protamine, Zinc & Iletin [1], Zinc-Protinsulin [2], Protamin Zinc Insulin A.B. [3], Zinc-Protamin-Insulin Novo [4], Zinc-Protamin-Insulin-Leo [5], Protamine-Zn-Insuline Spofa [6]) este prima insulină cu acţiune prelungită folosită şi se datoreşte lui *Scott* (1937). Este un amestec de insulină, protamină (din spermă de peşte) şi zinc, fiind o suspensie stabilizată ; cantitatea de zinc este de 2 mg pentru 1 000 U.I. insulină. Are un *p*H de 7,1—7,4. Protamina este un important „clearing factor" al lipidelor sanguine. Acţiunea începe după 3—4 ore de la injecţie, prezintă maximum de acţiune la 8—14 ore şi îşi epuizează efectul după 20—24 de ore. Acţiunea lentă este determinată de insolubilitatea relativă, datorată adaosului de protamină, fiind necesară acţiunea enzimelor proteolitice pentru eliberarea insulinei. Protamin-zinc-insulina se administrează o singură dată pe zi, de obicei înaintea mesei de dimineaţă. Dat fiind timpul în care acţionează, se pot produce hiperglicemii şi glicozurii mari, în prima parte care urmează administrării ei, şi hipoglicemii nocturne. Această situaţie poate fi evitată, dacă se adaugă la injecţia de dimineaţă şi o cantitate de insulină cristalină, care în general ca doză este de 1/3 din doza de protamin-zinc-insulină. Desigur, adaosul de insulină cristalină trebuie însoţit de scăderea echivalentă a dozei de protamin-zinc-insulină ; de ex., dacă se administrau 40 U.I. PZI, în caz că se adaugă şi insulină cristalină, se vor administra 32 U.I. PZI şi 12 U.I. insulină cristalină. Hipoglicemia de noapte poate fi evitată printr-o mai corectă repartiţie a alimentelor şi prin controlul glicozuriei înainte de culcare, urmat de măsurile care se impun.

Insulina cu acţiune lentă (Insulin Novo Lente [4], Lente Iletin [1]) este un amestec de insulină de porc cu acţiune semilentă (30%) şi insulină bovină cu acţiune ultralentă (70%), fiind o suspensie de culoare opalescentă. Conţine 2 mg zinc la 1 000 U.I. insulină. Are un *p*H identic cu cel sanguin. Această insulină face parte din insulinele cu zinc, care neconţinînd o proteină străină provoacă foarte rar sau deloc fenomene alergice.

Insulina cu acţiune lentă începe după 2—3 ore de la administrare, are o acţiune maximă între 7—12 ore şi o durată de acţiune de 20—24 de ore.

În ceea ce priveşte tehnica injecţiei, se vor lua aceleaşi măsuri ca pentru alte insuline prezentate ca suspensii (agitarea flaconului timp de un minut, injectarea imediată după aspirarea în seringă).

Se prezintă sub formă de flacoane de 10 ml, conţinînd 400 U.I. (40 U.I./ml) sau 800 U.I. (80 U.I./ml).

---

[1] Producător : LILLY (S.U.A.).
[2] Producător : RICHTER (R. P. Ungară).
[3] Producător : ALLEN & HANBURYS LTD (Anglia).
[4] Producător : NOVO (Danemarca) ; se importă în ţara noastră.
[5] Producător : LEO (Suedia).
[6] Producător : SPOFA (Cehoslovacia).

Scanned with OKEN Scanner

Insulina cu acţiune foarte prelungită (Insulin Novo Ultralente [1], Ultralente Iletin [2]) este o suspensie neutră de cristale de insulină de origine bovină. Are o culoare opalescentă. Cantitatea de zinc adăugată este de 0,5 mg la 1 000 U.I. de insulină. Începe să acţioneze la 3—5 ore de la administrare, maximum de acţiune este între 10—18 ore şi durata de acţiune se întinde pînă la 30—36 de ore.

Insulinele cu zinc reprezintă un succes, deoarece suprimarea protaminei a scăzut numărul de reacţii alergice observate anterior, inclusiv scăderea anticorpilor antiinsulină.

Un alt preparat de insulină cu acţiune foarte prelungită (Long-Insulin [3]) este o suspensie apoasă de insulină cristalină, fiind un extract exclusiv din pancreas de porc. Doza din acest preparat se stabileşte în mod asemănător cu alte preparate cu acţiune retard. Se administrează numai subcutanat, într-o singură injecţie pe zi. Începe să acţioneze la 2—3 ore de la administrare ; are maximum de acţiune între 8—14 ore şi durează 20—24 de ore. Orice modificare a culorii obligă la renunţarea la flaconul respectiv. Se prezintă în flacoane de 10 ml, conţinînd 400 U.I./flacon (1 ml = 40 U.I./ml).

Insulina Monocomponent

Insulinele monocomponent (MC) sînt preparate de insulină foarte purificate, care conţin monomeri de insulină puri, fără proinsulină. Prin purificare, sînt îndepărtaţi şi dimerii de insulină, care au un efect antigenic. Astfel, s-ar explica faptul că această insulină nu determină formarea de anticorpi (efect care mai trebuie dovedit), evitîndu-se astfel alergia la insulină, insulinorezistenţa şi lipodistrofia postinsulinică.

După timpul de acţiune, această insulină cu acţiune rapidă (Insulin Novo Actrapid MC [1]) ; cu acţiune intermediară (Insulin Novo Semilente MC [1]) ; cu acţiune prelungită (Insulin Novo Lente MC [1]).

În plus, există încă un preparat de insulină MC (Insulin Novo Monotard MC [1]), care este o suspensie neutră de insulină de porc (30%, sub formă de insulină amorfă ; 70% sub formă cristalină), cu aspect opalescent după agitare. Are o durată de acţiune între $2^1/_2$—22 de ore, cu maximum de acţiune între 7 şi 15 ore. Se administrează una sau două injecţii pe zi fiind prezentată în flacoane de 10 ml cu 40 sau 80 U.I./ml.

Instrucţiuni pentru administrarea insulinei

Cîteva precizări, valabile pentru toate preparatele de insulină, sînt necesare a fi subliniate.

1. Insulinele trebuie păstrate la rece, la 4—10 °C. Este interzisă expunerea insulinelor la căldură excesivă, la razele solare directe. De asemenea, este interzisă îngheţarea insulinelor. Toate preparatele de insulină pierd

[1] Producător : NOVO (Danemarca).
[2] Producător : LILLY (S.U.A.).
[3] Producător : HOECHST (R. F. Germania) ; se importă în ţara noastră.

Scanned with OKEN Scanner

10% din activitatea lor biologică în curs de 65 de ani la 5° ; în 10 ani la 15° ; în 20 de luni la 25° ; în 3 luni la 35° ; şi în 10 zile la 45°.

2. Diversele insuline au un *p*H diferit şi acest *p*H joacă un rol considerabil în stabilitatea lor. În consecinţă :

a) seringile utilizate trebuie să fie uscate înainte de întrebuinţare, deoarece apa alcalină, într-o seringă sterilizată prin aburi, alterează insulina ;

b) insulinele cu *p*H diferit nu trebuie să fie amestecate extemporaneu în seringă ;

c) insulinele cu zinc nu pot fi amestecate decît între ele şi nu cu alte preparate de insulină.

Mulţi autori recomandă să nu se introducă insulină cristalină în flacoanele de perfuzie, deoarece serurile utilizate sînt fie foarte puţin acide, fie alcaline, ceea ce duce la precipitarea insulinei, care aderă la peretele flaconului şi rămîne aici sau este antrenată brutal în circulaţie. Totuşi, în tratamentul comei hiperglicemice, insulina poate fi administrată în perfuzie, cu ajutorul căreia se asigură reechilibrarea hidroelectrolitică. Dintr-o serie de cercetări, inclusiv ale noastre, reiese că în vasul şi în tuburile folosite la perfuzie se pierde aproximativ 20% din cantitatea de insulină adăugată.

3. Toate insulinele sub formă de suspensii, ca izofan-zinc-insulina, protamin-zinc-insulina, insulinele cu zinc etc., trebuie bine agitate înainte de a se extrage insulina în seringă, pentru a se asigura o dispersie uniformă. Insulina aspirată în seringă trebuie injectată imediat, pentru a nu rămîne cristale în seringă.

Este absolut necesar ca fiecare diabetic să aibă o seringă specială de 1 ml divizată cu 40 de linii. În plus, este bine ca diabeticul să aibă încă o seringă asemănătoare de rezervă. Gradaţiile de pe seringă trebuie să fie bine vizibile. Se recomandă ca acele să fie numărul 14 sau 16, să aibă un bizou scurt, injecţia să se facă strict subcutanat (nu intradermic şi nici intramuscular). Pentru scoaterea insulinei din flacon se foloseşte un ac mai mare şi mai rezistent, ceea ce asigură şi o mai bună păstrare a acelor pentru injecţii. Locul de injecţie este dezinfectat cu alcool medicinal, după care se aşteaptă ca acesta să se evapore, înainte de a se administra injecţia cu insulină. Urmele de alcool din seringă * sau din ac inactivează cel puţin o parte din insulină, provocînd şi noduli locali şi durere după injecţie ; din această cauză, înainte de întrebuinţare, seringa şi acele trebuie spălate cu apă distilată sau fierte recent.

Locul de injecţie al insulinei poate fi pe faţa anterioară a coapselor, pe fese, în regiunea abdominală inferioară, pe feţele laterale ale braţelor. Injecţia se face în aceeaşi regiune pentru o perioadă lungă de timp, iar fiecare injecţie la cel puţin 2 cm distanţă de injecţia anterioară. Aceasta asigură prevenirea lipodistrofiilor insulinice, fapt care — pe lîngă aspectul inestetic — modifică şi absorbţia insulinei.

Studiul absorbţiei insulinei a arătat, printre altele :

— în cursul absorbţiei, raportul dintre insulina marcată şi cea nemarcată rămîne practic neschimbat, ceea ce dovedeşte că ele se absorb în acelaşi mod.

---

* În cazul în care diabeticul păstrează seringa în alcool, ceea ce nu este recomandabil.

Scanned with OKEN Scanner

— cantitatea totală de radioactivitate a fost fixată pe insulină, ceea ce indică lipsa de descompunere în cursul absorbţiei ;

— indiferent de regiunea în care a fost injectată subcutanat, absorbţia insulinei se caracterizează printr-o viteză relativă, care creşte în cursul primelor ore de la injecţie. Viteza relativă de absorbţie după injecţia intramusculară prezintă şi ea această creştere iniţială ;

— insulina injectată subcutanat trece direct în sînge de la locul injecţiei şi nu pe calea limfaticelor ;

— viteza de absorbţie a insulinei este cu atît mai mare, în cursul primelor 3 ore, cu cît volumul administrat este mai mare şi concentraţia mai mică ;

— din insulinele dizolvate (la care nu se adaugă agenţi cu scopul de a prelungi absorbţia sau acţiunea insulinei), soluţia neutră se absoarbe mai rapid decît soluţia acidă. Comparînd absorbţia insulinei, după locul de injectare subcutanat (femural, fesier, brahial, abdominal şi scapular), s-a constatat o absorbţie mai rapidă din regiunea scapulară şi abdominală, unde perfuzia sanguină este mai bună, dar comparînd viteza de absorbţie la nivelul a patru grupe musculare (fesier mijlociu, tibial anterior, femural şi deltoid) nu s-au constatat diferenţe ;

— insulinele cu acţiune intermediară sau prelungită prezintă viteze de absorbţie diferite. De exemplu, la insulina lentă, se constată o viteză relativă de absorbţie, care creşte din cauza componentei amorfe, iar apoi capătă o valoare aparent constantă. Insulina lentă s-a absorbit mai rapid, cînd s-a administrat subcutanat şi abdominal, faţă de regiunea coapsei.

Importanţa clinică a acestor date constă în faptul că indicaţia de a schimba mereu regiunea, în care se administrează insulina, poate determina variaţii nedorite ale cantităţii de insulină absorbită zilnic şi se recomandă ca injecţiile să fie făcute în aceeaşi regiune la 2—3 cm distanţă, o perioadă lungă de timp. Atunci cînd se schimbă regiunea, pacientul trebuie să fie mai frecvent controlat, pînă la restabilirea dozei utile.

Pentru insulina cristalină, injecţia se face cu 30 de minute înaintea mesei ; pentru insulinele cu acţiune intermediară şi insulinele retard, se face cu 45—60 de minute înainte de masă.

Este necesar, în unele cazuri, ca insulinele cu acţiune prelungită, şi mai rar cele cu acţiune intermediară, să fie asociate cu insulină cristalină, ceea ce este posibil în aceeaşi seringă în cazul protamin-zinc-insulinei sau izofan-zinc-insulinei. În cazul insulinelor cu zinc, se vor întrebuinţa două seringi : după ce s-a injectat insulina retard, acul se retrage aproximativ 1 cm şi apoi se injectează insulina cristalină.

Asocierea insulinei cu acţiune prelungită cu insulina cristalină este utilă, atunci cînd dozîndu-se glicozuria fracţionat în 24 de ore se constată că în prima parte a zilei (între 7 şi 14) se elimină o cantitate crescută de glucoză, respectiv în perioada cînd acţiunea insulinei retard este încă redusă. Asocierea unei dozei relativ mici de insulină cristalină de 10—12 U.I., din cauza acţiunii rapide, asigură o echilibrare corespunzătoare a diabetului, în cazul respectiv.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţii adverse

Insulina, la fel ca alte medicamente foarte bune, poate antrena şi reacţii adverse sau efecte secundare, printre care unele pot fi foarte grave, chiar mortale. Din această cauză, este foarte important ca aceste efecte secundare să fie prevenite, ceea ce este posibil de cele mai multe ori, iar dacă au apărut să fie corect interpretate şi tratate.

Reacţii alergice

Reacţiile alergice apar relativ rar, aproximativ la 1% din bolnavi. Dintre acestea, cele mai multe sînt reacţii locale moderate, mult mai rar reacţii locale mai accentuate, sub formă de rash, purpură ; foarte rar, apare o reacţie generalizată severă, îmbrăcînd forma de urticarie generalizată, cu greţuri, diaree, febră. În cazuri excepţionale, apar astm cardiac sau edem pulmonar, colaps circulator. Reacţiile locale de o oarecare importanţă pot fi ameliorate prin administrarea insulinei intramuscular, ceea ce diminuă reacţia locală, fără a împiedica desensibilizarea spontană. Oprirea tratamentului cu insulină, în această fază, poate antrena cu ocazia reluării insulinoterapiei, o reacţie alergică mult mai periculoasă, cu rezistenţă la insulină. Pentru a preveni această eventualitate, se va utiliza insulină de porc, iar dacă nevoia de insulină creşte, se introduc corticoizi (*Prednison*, 30—40 mg/zi), care ameliorează alergia şi reduc nevoia de insulină. Introducerea la timp a corticoizilor determină scăderea relativ rapidă a anticorpilor. Această situaţie dovedeşte că nu se poate vorbi de o contraindicaţie majoră a corticoizilor la diabetici, ci numai de una relativă. Cînd corticoizii sînt absolut necesari, se vor folosi cu grija cuvenită.

Din cei aproximativ 1 400 de bolnavi cu diabet, de sub supravegherea noastră, care au fost cel puţin temporar trataţi cu insulină, nu am observat niciodată reacţii anafilactice, care să îmbrace o gravitate cu pericol vital. În trei cazuri, am observat într-adevăr un prurit generalizat de nesuportat, care a cedat la oprirea insulinoterapiei (insulina nici nu era absolut necesară) şi a fost posibilă echilibrarea diabetului cu antidiabetice orale.

Nu s-a observat un paralelism între reacţiile anafilactice la insulină şi insulinorezistenţă ; chiar atunci cînd au existat concomitent, fiecare a evoluat pe cont propriu.

Alergia la insulină poate fi dovedită prin intradermoreacţia pozitivă. În fenomenele alergice grave, este necesară desensibilizarea atentă, care se impune ca o măsură de urgenţă, în caz de acidoză diabetică. Se recomandă să se înceapă desensibilizarea cu 1/500 sau 1/1 000 dintr-o unitate de insulină şi dublarea dozei la fiecare 15—30 de minute ; astfel, se poate obţine desensibilizarea efectivă în cîteva ore. Alteori, pot fi utili corticoizii.

Lipodistrofia şi alte reacţii adverse

Lipodistrofia, un alt efect secundar al insulinoterapiei, se poate prezenta fie ca o atrofie a ţesutului celular subcutanat, fie ca hipertrofie. Lipodistrofia, cînd nu este de proporţie însemnată, se poate evidenţia mai

Scanned with OKEN Scanner

ușor, dacă examenul clinic al bolnavului, mai ales la obezi, este făcut în ortostatism. Pe lîngă dezavantajul estetic, lipodistrofiile pot fi locul unde absorbția insulinei se face în mod neuniform, ceea ce poate antrena hiperglicemii sau hipoglicemii. Din această cauză, injecția de insulină nu se va face niciodată într-un loc cu lipodistrofie. Atrofia și hipertrofia postinsulinică apar mai des la copiii de ambele sexe și la femeile tinere. Cel mai important este ca asemenea incidente să fie prevenite printr-o alternare corectă al locurilor, unde se face injecția cu insulină, regiunea fiind schimbată mult mai rar. Pentru prevenirea lipodistrofiei, se recomandă bolnavilor evitarea traumatismului local, prin folosirea unor ace ascuțite, se interzice strîngerea pielii între degete, injectarea se va face foarte lent și tamponarea după injecție se va face cu vată alcoolizată, evitînd frecarea zonei respective. Aceste măsuri pot preveni, teoretic, eliberarea lipazei și pot reduce la minimum acțiunea lipolitică a acesteia.

Mecanismul de producere a acestor leziuni hipodermice nu este complet elucidat. Se notează că leziunile lipodistrofice sînt produse prin iritația, pe care o exercită substanțele stabilizatoare din diferite preparate de insulină. Iritația cronică stimulează activitatea fibroblastică-fibrocitară a țesutului conjunctiv hipodermic, care determină aspectul caracteristic al pielii în regiunea respectivă. Folosirea insulinei monocomponent reprezintă un succes, în ceea ce privește prevenirea lipodistrofiei, care — chiar dacă se produce uneori — este aproape nesemnificativă ; aceasta a fost confirmată și de observația noastră.

Abcesele la locul injecției survin numai cînd există o lipsă elementară de asepsie și antisepsie. De fiecare dată, în cadrul instruirii diabeticilor insulinodependenți asupra tehnicii injecției cu insulină, insistăm și asupra mijloacelor de prevenire a acestui incident.

Durerile la locul injecției reprezintă o altă categorie de incidente minore ale injecțiilor cu insulină, acestea fiind datorate unor greșeli legate de tehnica injecției, ca : injectarea foarte superficială (intradermic), insulina foarte rece, seringa și acul cu urme de alcool, lezarea unui filet nervos.

Tulburările de vedere, care apar uneori după introducerea insulinoterapiei, se datoresc unei alterări fizice a refracției cristaliniene. Această presbiopie insulinică sperie foarte mult bolnavul, mai ales pe cei care cunosc posibilitatea apariției retinopatiei diabetice. Tulburările sînt reversibile într-un timp relativ scurt, de 1—2 săptămîni, în afara oricărui tratament și nici unul din bolnavii noștri nu au necesitat o corecție a vederii în perioada respectivă.

Edemele insulinice apar uneori la femeile tinere, care necesită doze mari de insulină pentru echilibrarea diabetului lor. Sînt localizate mai ales la față, dar pot fi și generalizate. Nu necesită tratament particular, dar dacă se mențin sînt utile mai ales spironolactonele și furosemidul.

Hipoglicemia

Cel mai frecvent accident, pe care-l provoacă insulinoterapia la diabetici, hipoglicemia poate îmbrăca aspecte de la cele mai minore, chiar subclinice, pînă la coma hipoglicemică. Hipoglicemia rămîne încă foarte frecventă și

Scanned with OKEN Scanner

este rar ca un bolnav, care se tratează cu insulină de mai multă vreme, să nu fi făcut cel puțin odată hipoglicemie. Medicul puțin avertizat crede, de obicei, că hipoglicemia se identifică ușor, fiind vorba de un tablou clinic clasic (senzație marcată de foame, tremurături, transpirații), care cedează la ingerarea de alimente bogate în glucide, iar dacă s-a instalat coma hipoglicemică se crede că administrarea intravenoasă de 2—3 fiole de glucoză hipertonă (33%) readuce totul la normal, fără vreo repercusiune gravă imediată sau tardivă asupra bolnavului.

În realitate, problema hipoglicemiei postinsulinice la diabetici este o *problemă de o deosebită complexitate* și aceasta din următoarele motive :

a) tabloul clinic al hipoglicemiei este extrem de variat, el poate induce în eroare chiar și medicii cu experiență ;

b) tratamentul hipoglicemiei trebuie să fie foarte precoce (în primele minute de la instalarea hipoglicemiei), cîteodată necesitînd doze foarte mari de glucoză 33%, în unele cazuri 200—300 ml, care trebuie să fie continuate cu perfuzii de glucoză 10% ;

c) coma hipoglicemică poate fi mortală și, cînd durează peste 15 minute, lasă întotdeauna sechele neurologice, evidente clinic fie imediat, fie tardiv.

Cauzele, care pot antrena apariția hipoglicemiei la diabeticii insulinodependenți, sînt diverse ; de cele mai multe ori, acestea sînt ușor de evidențiat ; alteori, este necesară o anamneză amănunțită, un control repetat al glicemiei în decursul a 24 de ore și al glicozuriei fracționate. Ele trebuie bine cunoscute, pentru a lua toate măsurile de prevenire.

De reținut, că diferitele preparate de insulină imprimă unele caractere particulare hipoglicemiei și provoacă hipoglicemii, după un orar, care variază în raport cu activitatea maximă de acțiune a preparatului respectiv. Astfel, insulina cristalină produce cel mai frecvent hipoglicemie după 3—4 ore de la injecție, iar insulina cu acțiune intermediară — după 6—8 ore de la injecție. Desigur, aceasta este ceea ce se întîmplă de obicei. De cele mai multe ori, hipoglicemia este determinată de greșelile făcute de bolnavii insuficient instruiți sau insuficient de atenți, în ceea ce privește injecția cu insulină și modul de alimentație. Alteori, personalul medico-sanitar face indicații neclare sau eronate, iar rareori hipoglicemiile apar din cauza unor situații, care nu au putut fi prevăzute.

Cauzele cele mai frecvente, care pot determina apariția hipoglicemiei postinsulinice, sînt următoarele :

1. Administrarea unei doze prea mari de insulină poate determina hipoglicemie, fie din cauza unei doze mai mari decît cea prescrisă de medic, sau din cauza schimbării seringii folosită anterior cu alta de o capacitate mai mare, sau prin folosirea unei seringi, pe care nu mai sînt vizibile diviziunile. Pentru a evita aceste cauze, este necesar ca fiecare diabetic să aibă la domiciliul său încă o seringă de rezervă identică, pe care s-o folosească în cazul cînd aceea pe care o întrebuința în mod obișnuit s-a spart.

Administrarea unei doze mai mari decît cea necesară poate avea loc și în cazul în care a intervenit o ameliorare a bolii, doza prescrisă anterior fiind acum necorespunzătoare. Dacă diabeticul insulinodependent și-ar controla glicozuria calitativ înaintea fiecărei injecții cu insulină și seara îna-

Scanned with OKEN Scanner

inte de culcare — așa cum noi insistăm la bolnavii de sub supravegherea noastră — asemenea hipoglicemii ar fi evitate.

2. Schimbarea preparatului de insulină poate fi, de asemenea, cauza unei hipoglicemii, dacă nu se modifică dozele în mod corespunzător.

3. Administrarea incorectă a insulinei poate avea loc și atunci cînd nu se aspiră, după introducerea acului în țesutul subcutanat, pentru a se asigura că vîrful acului nu este într-un vas sanguin. Insulina injectată direct în sînge începe să acționeze la 5 minute și are acțiune maximă la 30 de minute, deci hipoglicemia se instalează înainte ca bolnavul să aibă timp să ingere prînzul respectiv.

4. Greșelile de alimentație, la diabeticul insulinodependent, pot antrena apariția hipoglicemiei. Asemenea greșeli constau în renunțarea la prînzul necesar, după injecția cu insulină, din motive foarte diverse. Unii bolnavi afirmă că au uitat să mănînce, fiind foarte ocupați, alții au un conflict familiar, se supără și se culcă fără să mănînce, alții se așază puțin pe pat să se odihnească pînă vor trece cele 30 de minute și între timp adorm, fiind găsiți apoi în comă hipoglicemică. Alteori, se ingeră toate prînzurile, însă repartiția glucidelor este necorespunzătoare. Am observat, de multe ori, hipoglicemii instalate la bolnavii, care își făceau seara 20 U.I. insulină, însă cina lor consta numai din 10 g de glucide (brînză de vaci și ridichi). Repartiția judicioasă a glucidelor la diferite prînzuri este absolut obligatorie.

5. La diabeticii insulinodependenți, la care se instalează o gastroenterocolită acută sau o altă afecțiune intermitentă, care provoacă vărsături și diaree, doza de insulină trebuie scăzută, în raport cu starea bolnavului, dar nu suprimată, cum se procedează uneori în mod cu totul greșit.

6. Hipoglicemia poate să apară și în cazul în care doza de insulină a fost crescută, din cauza unui grad de insulinorezistență secundară, dar nu a fost redusă la doza anterioară, atunci cînd a dispărut cauza determinantă a insulinorezistenței. De asemenea, într-o insulinorezistență primară, tratată cu corticoizi, doza de insulină trebuie să fie scăzută, pe măsură ce insulinorezistența cedează.

7. Consumul de alcool poate determina apariția unei hipoglicemii, uneori chiar sub formă de comă — am descris și noi un asemenea caz — care ar putea fi confundată cu coma alcoolică.

8. Hipoglicemia postinsulinică poate să apară și ca urmare a unei tentative de suicid la diabetici ; de asemenea, este cunoscută și situația cînd insulina a fost folosită ca instrument pentru omucidere.

9. Apariția la un diabetic a unei afecțiuni, care alterează funcția normală a uneia din glandele endocrine cunoscute că secretă hormoni hiperglicemianți (contrainsulari), determină scăderea importantă a dozelor necesare de insulină, chiar pînă la renunțarea la insulinoterapie. Continuarea tratamentului cu aceleași doze de insulină poate determina apariția unor stări hipoglicemice repetate și grave. Asemenea situații pot să apară în boala Addison, în panhipopituitarism și în hipotiroidism.

10. Instalarea unui grad de insuficiență renală, în cadrul glomeruloscleroze intercapilare, duce la un necesar mai mic de insulină, continuarea folosirii dozelor anterioare putînd determina apariția unor hipoglicemii grave.

11. Un efort fizic mare, ca intensitate și durată (mers îndelungat într-o excursie, înot, ciclism, tăiatul unei cantități importante de lemne, săpat,

Scanned with OKEN Scanner

cosit etc.), fără să se ia măsurile cuvenite, poate antrena apariţia hipoglicemiei. Efortul fizic are efect hipoglicemiant, îmbunătăţind utilizarea glucozei în toate tipurile de diabet, cu excepţia celui foarte sever şi netratat. Dacă efortul fizic a fost prevăzut, se scade doza de insulină cu 4—8 U.I.; iar dacă nu a fost prevăzut, se ingeră suplimentar 40—50 g de glucide.

12. Asocierea unui preparat antidiabetic oral eficient, fără să se scadă doza de insulină, poate duce la hipoglicemie.

Aşa cum am amintit, *tabloul clinic* al hipoglicemiei este foarte polimorf şi această afirmaţie se referă îndeosebi la semnele iniţiale, cărora de multe ori nu li se acordă importanţa cuvenită, ceea ce face posibilă apariţia comei hipoglicemice.

Tulburările clinice, care caracterizează hipoglicemia, sînt uneori minore, ca : senzaţie de oboseală, vertij, foame dureroasă, transpiraţii, dizartrie, tulburări de vedere, chiar diplopie, vedere crispată, parestezii mai ales faciale şi peribucale, cu gol psihic caracteristic, chiar dacă diabeticul răspunde la întrebări sau dezvoltă o oarecare activitate fizică. În plus, ca situaţii mai particulare amintim că hipoglicemia poate determina apariţia cefaleei frontale preprandial, care este de obicei tratată cu antialgice, bolnavul fiind îndrumat la neurolog sau psihiatru. Pentru medicul avertizat, aceasta nu este greu de a fi identificată ca manifestare a hipoglicemiei. Dispariţia cefaleei după ingestia de alimente este un element cert de diagnostic.

Hipoglicemia după preparatele de insulină retard se poate manifesta uneori prin greaţă şi vărsături, care ar putea fi considerate ca semne ale stării de cetoză, dar dozarea glicemiei, a glucozei şi a corpilor cetonici în urină este edificatoare. Folosirea unui preparat de insulină cu acţiune prelungită poate da reacţii hipoglicemice nocturne, bolnavul fiind găsit în comă, uneori cu o bucată de zahăr între dinţi, pe care n-a mai reuşit s-o fărîmiţeze şi s-o ingere. Insulina retard poate antrena o hipoglicemie, care se manifestă dimineaţa la sculare, prin senzaţie de slăbiciune, minte tulbure, semne care dispar după micul dejun.

Semnele hipoglicemiei pot să-şi schimbe la un moment dat caracterele. Asemenea situaţie este descrisă foarte bine în modul următor : „un bolnav diabetic, care şi-a făcut insulina, în loc să se simtă slăbit, să aibă transpiraţii sau să-i fie foame, cînd ar fi timpul să mănînce, devine subit confuz sau zgomotos, face scene şi refuză zahărul. Altul, care conduce o maşină este prevenit de hipoglicemie printr-o uşoară diplopie, dar în loc să se oprească şi să mănînce zahăr sau biscuiţi, deodată devine sălbatic şi neechilibrat în conducerea maşinii. Altul în loc să se trezească noaptea cu palpitaţii (aşa cum se întîmpla înainte) şi să mănînce zahăr, trece direct în convulsii şi nu mai ajunge la zahăr". Explicaţia cea mai plauzibilă a acestui fenomen este că există un defect al stimulului neurogenic răspunzător de secreţia adrenalinei, ca rezultat al neuropatiei diabetice, astfel încît bolnavul nu este numai lipsit de simptomele prevestitoare, ci şi de stimulul pentru neoglicogeneză.

De cele mai multe ori, diabeticii cunosc semnele hipoglicemiei şi ingeră sirop sau zahăr, pe care uneori le mănîncă ca un automat, iar alteori nu mai pot mesteca nici bucata de zahăr, care le-a fost introdusă în gură şi se in-

Scanned with OKEN Scanner

stalează coma. În prezența semnelor clinice de hipoglicemie este o greșeală să se administreze pîine sau fructe, deoarece pînă cînd acestea vor suferi procesul de digestie, pentru ca să fie absorbite, trece un timp prea lung și există riscul să se instaleze coma hipoglicemică. Dacă fenomenele nu cedează la ingestia de sirop sau de zahăr, trebuie să se injecteze urgent 30—40 ml sau mai mult dintr-o soluție de glucoză hipertonă. În hipoglicemia nu prea gravă, în care se presupune că ficatul este indemn, se poate injecta intramuscular sau intravenos 1 mg de glucagon, iar dacă nu se obțin rezultatele scontate, injecția se poate repeta după 10—15 minute. Soluția de glucagon trebuie preparată extemporaneu.

Coma hipoglicemică reprezintă expresia clinică extremă a scăderii marcate a glicemiei. Datorită consecințelor ei, uneori foarte grave, dar de multe ori subapreciate, trebuie să se ia toate măsurile pentru a fi prevenită, prin evitarea cauzelor care o pot determina și care au fost arătate anterior. Coma hipoglicemică la diabeticul, care își face insulină, prezintă de obicei o simptomatologie suficient de caracteristică, pentru ca diagnosticul ei să poată fi pus corect și rapid. În mod obișnuit, este vorba de un bolnav, care în orele care au precedat starea de comă, avea o stare generală bună și la care se instalează relativ rapid pierderea conștienței. Rapiditatea în instalare este unul din caracterele fundamentale, care deosebesc coma hipoglicemică de coma hiperglicemică. Desigur, instalarea unei come hipoglicemice, în cursul tratamentului unei come hiperglicemice, fără ca bolnavul să-și fi recăpătat conștiența, este o situație posibilă, dar rară. În asemenea situație, nu ar mai fi valabilă afirmația că, înainte de instalarea comei hipoglicemice, a avut o stare generală bună.

Coma hipoglicemică este mai mult sau mai puțin profundă, bolnavul este în general neliniștit, face mișcări dezordonate, geme, respirația este normală și nu are miros de corpi cetonici. Tegumentele sînt acoperite de o transpirație abundentă, lipicioasă. Faciesul este vultuos, palid sau normal, limba este umedă, nu prezintă persistența pliului cutanat, globii oculari sînt hipertonici. Pulsul este normal, tensiunea arterială este normală sau ușor crescută. Există hiperreflectivitate tendinoasă, iar semnul Babinski este prezent bilateral. De obicei, bolnavul prezintă hipotermie. Examenul ocular furnizează informații variabile cu intensitatea comei, pupilele pot fi normale sau în midriază și nu reacționează la lumină, iar într-un stadiu avansat reflexele corneene sînt abolite.

Examenul urinei proaspăt emise arată lipsa glucozei și a corpilor cetonici, iar glicemia este sub 50 mg%. Între valoarea glicemiei și nivelul manifestărilor clinice nu există un paralelism absolut. Dacă, în general, la o glicemie sub 50 mg% bolnavii prezintă o simptomatologie alarmantă, în unele cazuri, mai ales bolnavii care se tratează cu preparate de insulină retard, chiar la glicemii de 40 mg% bolnavii nu prezintă semnele care caracterizează hipoglicemia, fapt explicat prin scăderea progresivă a glicemiei, determinată de astfel de preparate.

Rareori, coma hipoglicemică poate îmbrăca aspecte particulare, dintre care unul este reprezentat de forma cu convulsii tonico-clonice, un asemenea caz fiind publicat și de noi. Confuzia cu o altă afecțiune (tetanos, epilepsie) duce la neaplicarea terapiei corecte și eventual la exitus. Alteori,

Scanned with OKEN Scanner

singura manifestare evidentă a hipoglicemiei o poate constitui un accident vascular cerebral, care poate fi reversibil sau ireversibil.

Cîteva cuvinte în plus, despre *hipoglicemia la copilul diabetic insulino-dependent*, la care tratamentul corect cu cele mai adecvate doze de insulină trebuie să se bucure de o mai mare atenție. Copilul diabetic face multe accidente hipoglicemice. Faptul că speranța de viață este de zeci de ani, hipoglicemiile repetate pot să agraveze mult prognosticul „quoad futurum" al acestor copii și manifestările encefalopatiei posthipoglicemice cronice pot să-i facă inapți de orice activitate mult prea devreme. Simptomatologia hipoglicemiei la copil îmbracă același tablou atît de polimorf al acestui accident, după cum am arătat, sursă de atîtea erori de diagnostic. Dar, uneori, simptomele hipoglicemiei sînt considerate drept tulburări de caracter sau criză de epilepsie. Chiar starea de comă hipoglicemică poate avea un tablou clinic particular, copilul poate să fie agitat cu hipersalivație, mioclonii, mișcări atetozice, iar alteori intră în comă profundă, fără alte semne neurologice în afara unei areflexii tendinoase. Administrarea de urgență a glucozei hipertonice în doze suficiente, continuarea cu glucide *per os*, cînd aceasta a devenit posibil, și supravegherea ulterioară a copilului restabilesc echilibrul glicemic.

Și la copil, hipoglicemiile se pot manifesta printr-o simptomatologie infraclinică, evocată pentru medicul sau pentru anturajul prevenit, prin modificări de caracter, dificultăți intelectuale la școală, dimineața se scoală ca un automat, nu vorbește. Hipoglicemia nocturnă poate fi tradusă prin coșmar. Hipoglicemia marcată scade foarte mult capacitatea celulei nervoase de a utiliza oxigenul și, dacă această hipoxie scade pînă la 10% față de normal și persistă 10—15 minute, determină leziuni nervoase ireversibile, urmate de sechele din cele mai grave sau de exitus. Credem că încă nu se acordă semnificația cuvenită gravității comei hipoglicemice, și această afirmație o bazăm pe faptul că de multe ori serviciul de salvare sau aparținătorii aduc la spital bolnavi în comă hipoglicemică, văzuți anterior de un medic, care a pus corect diagnosticul, dar care nu a aplicat imediat tratamentul corespunzător, mulțumindu-se să solicite serviciului de salvare internarea comatosului în spital.

Coma hipoglicemică trebuie considerată ca o mare urgență medicală și tratată precoce cu doze suficiente de glucoză 33%. Cantitatea de glucoză hipertonă este bine să fie de cel puțin 50 ml, iar uneori este necesar să se injecteze 200—300 ml. În nici un caz, bolnavul nu trebuie părăsit de către medic, pînă nu și-a recăpătat complet conștiența, mai ales atunci cînd coma hipoglicemică a fost provocată de insulina retard, deoarece există pericolul recăderii. Uneori, după tratamentul comei hipoglicemice, cu toate că valoriie glicemiei sînt crescute, bolnavul prezintă clinic semne de hipoglicemie, din cauza faptului că modificările cerebrale nu sînt așa de rapid reversibile, cum este valoarea glicemiei. Dealtfel, coma hipoglicemică lasă sechele la nivelul creierului, care — chiar dacă nu au imediat corespondent clinic evident — după numeroase hipoglicemii se instalează o stare de demență, iar alteori se poate instala o hemiplegie sau o epilepsie definitivă. Asemenea situații se încadrează în encefalopatia posthipoglicemică cronică,

Scanned with OKEN Scanner

în timp ce encefalopatia posthipoglicemică acută întrunește manifestările cerebrale ale comei hipoglicemice.

Exitusul datorat comei hipoglicemice este o realitate, chiar dacă nu este frecvent. Se întîlnește mai ales la bolnavii în vîrstă, cu o stare generală deficitară, la diabeticii mai tineri, care prezintă deja neuropatie diabetică severă, sau la bolnavii la care coma hipoglicemică a fost descoperită tardiv. In asemenea cazuri, injecțiile cu glucoză hipertonă rămîn fără răspuns, instalîndu-se leziuni anoxice ireversibile. În cîteva cazuri de comă hipoglicemică, trimise nouă mult prea tardiv, cu fenomene de decerebrare, orice intervenție terapeutică a fost ineficace, din păcate și la persoane foarte tinere. Sîntem astăzi în situația de a ne teme mult mai mult de prognosticul vital al comei hipoglicemice, decît al celei hiperglicemice. Sîntem de părere că este foarte util ca diabeticul, care se tratează cu insulină sau cu sulfamide antidiabetice, să aibă la el cîteva bucăți de zahăr, pe care să le ingere la nevoie. De asemenea, la domiciliu este necesar ca bolnavul să aibă o seringă de 20 ml sterilă și 20 de fiole de glucoză 33%, pe care să le poată administra medicul de circumscripție sosit de urgență și căruia nu i s-a comunicat despre ce este vorba. În trusa medicului de circumscripție, este obligatoriu să existe 10—15 fiole de glucoză 33%. În plus, diabeticii insulino- sau sulfamidodependenți trebuie să posede tichete personale, pe care să le poarte în buletinul de identitate, din care să reiasă că sînt diabetici și că fac tratament hipoglicemiant. Aceasta ar ajuta medicii de la serviciile de urgență (salvare, spitale), în lămurirea mai rapidă a unei stări comatoase. Bolnavilor din evidența noastră li s-au eliberat asemenea tichete.

Multiplele posibilități, capabile să determine apariția hipoglicemiei pînă la starea de comă, chiar la un diabetic în general bine instruit, ridică problema interzicerii exercitării unor profesiuni, care ar constitui un pericol pentru bolnav și pentru colectivitate (mecanic de locomotivă, impiegat de mișcare, vatman, șofer de autobuz sau de taximetru, muncitor pe acoperișuri sau stîlpi). Unele sporturi, chiar ca amator, sînt interzise : înotul în apă adîncă, alpinismul, motociclismul. Aceste cunoștințe trebuie folosite și la orientarea profesională a copilului diabetic sau la orientarea profesională a tînărului diabetic, uneori venind în discuție chiar recalificarea.

În ceea ce privește conducerea autoturismului propriu, problema este văzută diferit și nu este reglementată oficial. Noi considerăm că este mai bine ca un diabetic insulinodependent, chiar cel care se tratează cu sulfamide antidiabetice, să nu conducă autoturismul. Dacă totuși această indicație nu este respectată, șoferul amator diabetic trebuie să fie complet instruit despre eventualele riscuri și i se va recomanda în plus să conducă cel mult 1—2 ore fără întrerupere, după care se va odihni 15—30 de minute, în care timp va mînca 1—2 biscuiți și 1—2 mere.

Insulinorezistența

Insulinorezistența poate fi clasificată în :
a) insulinorezistență primară (imunologică) și
b) insulinorezistență secundară (neimunologică).

Insulinorezistența primară (imunologică, adevărată) este definită ca situația, în care necesarul zilnic de insulină este mai mare de 200 U.I., pentru

o perioadă mai lungă de 48 de ore, în absența acidozei și a oricărei alte cauze decelabile. Insulinorezistența evidentă clinic este rară, respectiv atunci cînd se produc concentrații foarte mari de anticorpi, dar se susține că există și o insulinorezistență subclinică, la majoritatea diabeticilor, care se tratează cu insulină, fapt care ar explica lipsa de răspuns a acestor bolnavi la doze mici de insulină. Insulinorezistența primară este de fapt foarte rară, 1‰ după o statistică a clinicii Joslin. De multe ori, se dovedește că un caz de diabet zaharat, considerat cu insulinorezistență primară, este de fapt un diabet cu insulinorezistență secundară, descoperindu-se cauza care a determinat insulinorezistența.

Insulinorezistența secundară (neimunologică) este definită ca situația, în care cantitatea de insulină necesară pentru echilibrarea diabetului crește în mod important, dintr-o altă cauză decît creșterea anticorpilor antiinsulinici.

Cauzele mai frecvente, care pot determina o insulinorezistență secundară, sînt următoarele : acidoza, infecțiile (tuberculoză pulmonară, pielonefrită, abcese, furuncule), intervențiile chirurgicale, hemocromatoza, diabetul lipoatrofic, neuropatia digestivă, influența ciclului menstrual, sarcina, endocrinopatii supraadăugate (Cushing, acromegalie, hipertiroidism, feocromocitom), lipodistrofia, obezitatea, denutriția, absorbția unor medicamente diabetogene, erori de regim (îndeosebi de orar), erori în administrarea insulinei, exerciții fizice greșit repartizate sau neregulate, evaluarea necorespunzătoare a pragului renal al glucozei, factorii psihici defavorabili.

Din cele relatate mai sus, reiese evident cît de numeroase sînt cauzele, care pot la un moment dat să crească necesarul de insulină. Adeseori, se apreciază, în mod greșit, că este vorba de o insulinorezistență primară, imunologică, de fapt fiind vorba de o insulinorezistență secundară, a cărei cauză trebuie identificată și tratată.

Tratamentul insulinorezistenței este etiologic, dacă a fost identificată cauza, care a determinat insulinorezistența. Se va ține seama de faptul că existența anticorpilor antiinsulinici nu justifică toate cazurile de diabet zaharat, care primesc doze mari de insulină. Obezitatea, supraalimentația și administrarea nejustificată de doze ridicate de insulină sînt alte trei cauze importante, în afara episoadelor de cetoză sau de infecție severă.

În cazul cînd se decelează o cauză neimunologică (acromegalia, hipercorticism, hipertiroidism, infecție cronică etc.), se aplică tratamentul corespunzător.

Anticorpii antiinsulină reacționează, în mod obișnuit, mai puțin cu insulina de porc, decît cu insulina de bou ; din această cauză încercările terapeutice utilizînd insulina de porc au dat rezultate mai bune.

Se susține că tratamentul cu ACTH și corticosteroizi este cel mai eficace, dînd rezultate favorabile în mod constant. Se administrează prednison *(Prednison)* pînă la 100 mg pe zi, cu supravegherea atentă a echilibrului metabolic. După 8—10 zile sau chiar mai curînd, se pot reduce dozele de insulină și paralel cele de prednison, cu mare atenție pentru a se preveni eventual instalarea hipoglicemiei. Tratamentul cu corticoizi poate determina instalarea unei insulinosensibilități normale ; alteori, este necesar

Scanned with OKEN Scanner

continuarea tratamentului cu doze mici de prednison *(Prednison)*, 5—10 mg/zi, timp de mai multe săptămîni.

În unele cazuri, sulfamidele antidiabetice s-au dovedit utile, prin stimularea producerii de insulină endogenă restantă, asupra căreia anticorpii nu sînt sau sînt foarte puţin activi. Biguanidele, despre care se afirmă că măresc acţiunea insulinei la nivelul ţesuturilor periferice, au fost întrebuinţate adesea cu rezultate apreciate ca fiind bune.

Episoadele de insulinorezistenţă sînt aproape întotdeauna tranzitorii, dar alteori starea de insulinorezistenţă poate dura cîţiva ani, fiind necesar să se administreze în continuare doze mari de insulină.

Prepararea unei insuline, care să-şi păstreze efectul hormonal, dar care să nu producă anticorpi, ar fi desigur rezolvarea cea mai fericită, cel puţin pentru insulinorezistenţele imunologice.

Preparatele de insulină monocomponent (Insulin Novo Actrapid MC, Insulin Novo Semilente MC, Insulin Novo Lente MC, Insulin Novo Monotard MC) * îşi revendică această calitate, pe care majoritatea cercetărilor o confirmă, în ceea ce priveşte reducerea foarte importantă a anticorpilor antiinsulinici, dar nu şi dispariţia lor.

ANTIDIABETICE ORALE

Date generale

Introducerea insulinei în tratamentul diabetului zaharat a reprezentat o etapă istorică, întrucît a permis prelungirea duratei de viaţă a diabeticilor insulinodependenţi, în condiţii foarte apropiate de cele ale omului sănătos, dar cu efortul de a face una sau mai multe injecţii zilnice. Pînă se va reuşi vindecarea diabetului zaharat sau prepararea unei insuline, care să se administreze pe cale orală, s-a reuşit descoperirea şi folosirea unor substanţe chimice sintetice, cu acţiune antidiabetică, administrate pe cale orală.

În istoria preparatelor antidiabetice orale figurează întrebuinţarea unor produse extrase din vegetale cu rol hipoglicemiant, dar această problemă nu a cîştigat importanţa cuvenită. Folosirea ca medicament a unor extrase vegetale corespunzătoare ar fi însoţită de efecte secundare mai mici decît preparatele antidiabetice sintetice.

În perioada 1920—1930, au existat încercări de a se face tratamentul oral al diabetului zaharat cu Syntalină A şi B, la care s-a renunţat, mai ales din cauza fenomenelor secundare grave, pe care le determină. În 1942, se constată întîmplător că o sulfamidă, folosită în tratamentul febrei tifoide, provoacă hipoglicemie, uneori gravă, chiar mortală. Cercetări experimentale, care au urmat (1942—1946), au demonstrat acţiunea antidiabetică a unor preparate medicamentoase, care se pot administra pe cale orală ; din 1955, ele au fost introduse în practica clinică. De atunci, s-au sintetizat un

* Producător : NOVO (Danemarca).

Scanned with OKEN Scanner

număr foarte mare de antidiabetice orale, care se încadrează în două grupe :

— sulfamide antidiabetice ;

— derivaţi de biguanidă.

Asemănarea structurală între sulfamidele antidiabetice şi biguanide poate fi responsabilă de acţiunea comună antidiabetică, iar satisfacerea diferită a valenţelor atomului de carbon median ar putea să explice mecanismul de acţiune diferit. Ele se deosebesc şi în privinţa indicaţiilor şi în privinţa efectelor secundare.

Speranţele iniţiale că asemenea preparate ar fi utile tuturor diabeticilor n-au fost confirmate ; în prezent, aproximativ 20% din diabetici rămîn în continuare dependenţi de injecţiile cu insulină.

În timp ce sulfamidele antidiabetice determină hipoglicemie atît la omul şi la animalul normal, cît şi la diabetici, preparatele de biguanidă nu provoacă hipoglicemie la omul şi la animalul nediabetic (aşa rezultă din imensa majoritate a lucrărilor). Astfel, acestea din urmă ar fi poate incorect să fie numite medicamente hipoglicemiante şi mai mulţi autori au opiniat pentru termenul de medicamente antidiabetice.

Ca problemă generală, valabilă pentru toate preparatele antidiabetice, trebuie să subliniem că ele au indicaţii numai în tratamentul diabetului zaharat neinsulinodependent al adultului şi al vîrstnicului, la care regimul alimentar singur nu asigură normalizarea glicemiei nictemerale.

În ceea ce priveşte alegerea unui medicament din grupa sulfamidelor antidiabetice sau a derivaţilor de biguanidă, orientativ este valabilă următoarea indicaţie : sulfamida antidiabetică — la diabeticul cu greutate normală sau numai uşor crescută ; biguanida — la diabeticul obez.

Preparatele orale antidiabetice sînt contraindicate, cînd nu sînt necesare ; astfel, se face un mare deserviciu bolnavului, care de obicei îşi va lărgi regimul alimentar, pentru motivul că ia medicamente, care contracarează efectele negative ale indisciplinei alimentare.

Medicaţia antidiabetică orală este *contraindicată* în : cetoacidoză, diabet infantil, diabetul tînărului, diabetul zaharat insulinodependent, sarcină, infecţii, intervenţii chirurgicale. A încerca un tratament oral antidiabetic la copilul şi la adolescentul cu diabet zaharat, echivalează cu pierderea unui timp preţios, în care se poate obţine compensarea bolii cu insulină, înseamnă agravarea diabetului chiar pînă la comă hiperglicemică. De multe ori, am observat diabetici cu dezechilibru metabolic marcat, la care medicul suspendase insulinoterapia, înlocuind-o cu un antidiabetic oral cu nume mai răsunător, şi tot de multe ori, am observat bolnavi tineri, de 25—30 de ani, cu diabet zaharat recent depistat, care fuseseră trataţi săptămîni întregi cu preparate antidiabetice orale, în ciuda faptului că glicemia pe nemîncate se menţinea în jur de 250—300 mg%, iar glicozuria de 24 de ore era de 40—50 g sau chiar mai mult.

Medicaţia antidiabetică orală, dealtfel atît de lăudată iniţial şi atît de contestată în ultimii ani, poate fi utilă, cu condiţia ca selecţia bolnavilor să fie adecvată, preparatul antidiabetic bine ales şi administrat în cele mai potrivite doze. În ceea ce priveşte alegerea preparatului, medicul va alege

Scanned with OKEN Scanner

cel mai eficient preparat, pe care bolnavul îl are la dispoziţie şi care nu prezintă contraindicaţii la bolnavul respectiv.

Doza iniţială, ca şi cea de întreţinere, este variabilă, în raport cu preparatul folosit şi cu gradul perturbării metabolismului glucidic. După cunoştinţa noastră, nu există pînă în prezent în literatura medicală o indicaţie, nici aproximativă, de a echivala glicozuria cu dozele medicamentului antidiabetic oral, aşa cum există pentru insulină.

Noi sîntem în curs de a observa, dacă ar fi posibil să se indice, ca doză iniţială, 1 gram de tolbutamidă *(Tolbutamid)* sau de metformină *(Meguan)* pentru 10 grame de glicozurie ; de ex., la o glicozurie de 20 g pe 24 de ore, să se administreze 2 grame tolbutamidă (*Tolbutamid,* 4 comprimate a 0,5 g) sau 2 grame de metformină (*Meguan*) sau doze comparabile din alte antidiabetice orale. Doza de întreţinere trebuie să asigure un echilibru metabolic perfect. Atît doza iniţială, cît şi doza de întreţinere se divid, în cursul unei zile, în raport cu timpul de înjumătăţire al preparatului folosit.

Sulfamide antidiabetice hipoglicemiante

Problema folosirii sulfamidelor în tratamentul diabetului zaharat datează din 1942, cînd *Marcel Janbon* în Franţa, administrînd paraaminobenzen-sulfamido-izopropil 2 254 R P (Pasit), în tratamentul febrei tifoide, constată că acest preparat are o acţiune hipoglicemiantă. Concomitent acelaşi fapt îl constată *A. Loubatières* la cîine.

Denumirea cea mai curentă a acestui tip de preparate antidiabetice era aceea de derivaţi de sulfoniluree, dar mai recent se consideră că denumirea cea mai corectă este de sulfamide antidiabetice.

Sulfamidele antidiabetice se clasifică astfel :

— derivaţi de sulfatiadiazol : glibutiazol (Glipasol) ;

— derivaţi de sulfoniluree : carbutamida (Bucarban), tolbutamida *(Tolbutamid),* clorpropamida (Diabinese), fenbutamida, gliciclamida *(Cicloral),* glibenclamida (Daonil) ;

— derivaţi de sulfadiazină : glicodiazina (Redul).

În plus, sulfamidele antidiabetice mai sînt clasificate în aşa-zisele sulfamide antidiabetice din prima generaţie, în care sînt cuprinse cele folosite iniţial, ca tolbutamida, carbutamida etc., şi a căror doză zilnică este de obicei de 500—1 500 mg, şi sulfamide antidiabetice din a doua generaţie, care sînt mai active, ca clorpropamida, glibenclamida etc., a căror doză zilnică este de obicei de 5—15 mg. Dealtfel, se foloseşte încă frecvent titulatura generală de derivaţi de sulfoniluree, pe care o mai folosim şi noi, ca similar cu aceea de sulfamide antidiabetice.

Iniţial, preparatul antidiabetic oral folosit în clinică a fost carbutamida şi primele rezultate obţinute au fost comunicate, în 1955, de *Fuchs, Bertram, Benfeldt, Otto, Achelis* şi *Hardebeck.* În ianuarie 1956, *Bänder* şi colab. publică rezultatele obţinute cu tolbutamida (D 860).

Carbutamida are în formulă un grup de NH_2 şi îşi merită numele de sulfamidă antidiabetică, avînd pe lîngă acţiunea antidiabetică şi una antibacteriană.

De la primele lucrări despre tolbutamidă şi de la primele două preparate, s-au scris mii de lucrări în această problemă şi s-au sintetizat multe sub-

Scanned with OKEN Scanner

stanțe cu structură similară. Ingeniozitatea chimiștilor și a farmacologilor s-a exercitat în scopul descoperirii unor produse din ce în ce mai eficiente, mai bine tolerate și cu cît mai puține efecte toxice.

În tabelul VI sînt trecute sulfamidele antidiabetice orale cu denumirile comerciale, doza zilnică și timpul de înjumătățire, pe care le-am utilizat sau identificat în literatura medicală.

TABELUL VI

Sulfamide antidiabetice

D.C.I.	Denumirea comercială	Timp de înjumătățire în ore	Doza de întreținere pentru 24 de ore
Glibutiazol	Glipasol	—	—
Carbutamida	Invenol, Nadisan, Glucidoral, Bucrol, Hipoglucamid, Oranil, Orabetic, Glibutamid, Diabetin, Midosal, Glucofren, Catanil, Inbuton, Antisucrin, Alentin, Bucarban	45	0,5—1,5 g
Desaglibusol	Gludiase	—	0,25—1 g
Tolbutamida	*Tolbutamid* *, Butamid, Orinase, Rastinon, Artosin, Dolipol, Tolgibutamid, Diabuton, Toluvan, Tolnin, Neobelin, Ipoglucon, Tolbuton, Tolbet, Toluina, Arcosal, Tolumid, Oterben, Orabet	4	0,5—2 g
Clorpropamida	Diabinese, Meldian, Oradian, Diabetabs, Mellinese, Diabetoral, Chloronase, Diabenal, Catanil	35	0,125—0,5 g
Metahexamida	Euglycin, Glyhexylamid, Isodian, Melanex	24	0,10—0,20 g
Gliciclamida	*Cicloral* *, Glyclamid, Diaboral, Diaborale	10	0,25—1,5 g
Acetohexamida	Dymelor	—	0,25—1,5 g
Glicodiazina	Redul, Gondafon, Glyconormol, Diabewas	3,8	0,5—2 g
Tolazamida	Tolinase, Tolanase, Norglycin	7	0,05—0,5 g
Glibenclamida sau glibenciclamida	Daonil **, Euglucon, Euglucan, Hemi-Daonil, Miglucan, Benglamid, Maninil, Diabeta, Gelyluson, Euclamin	5	2,5—15 mg
Glipidida	Glibenese, Minidiab	3—4	2,5—15 mg
Gliclazida	Diamicron	10—12	80—240 mg
Glibornurida	Glutril, Gluborid	8	12,5—75 mg
Glisoxepida	Prodiaban	—	2—12 mg
Gliquidona	Glurenorm **	—	15—180 mg
Fenbutamida	Diaperos	24	—

* Fabricate în țara noastră.
** Importate în țara noastră.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanism de acţiune

Deşi s-au făcut numeroase studii, pentru a preciza modul de acţiune al sulfamidelor antidiabetice, totuşi după 35 de ani de la descoperirea primei sulfamide antidiabetice şi după 22 de ani de la introducerea lor în terapia diabetului, discuţiile privind mecanismul de acţiune rămîn actuale. Cele mai multe din concluziile cercetărilor experimentale, efectuate de *Loubatières* în 1942—1946, au rămas în general valabile pînă astăzi. *Loubatières* a fost primul, care a constatat că efectul hipoglicemiant al sulfamidelor antidiabetice se datorează în primul rînd acţiunii stimulatoare, pe care ele o exercită asupra celulelor *beta* din pancreasul endocrin. Pancreasul are un rol central în modul de acţiune al sulfamidelor antidiabetice, care sînt hipoglicemiante la animalul şi omul normal, dar inactive la animalul sau omul complet pancreatectomizat, sau la animalul cu diabet zaharat aloxanic. Un mic fragment din pancreasul normal, reprezentînd a zecea parte sau mai puţin, care conţine insule normale, este suficient pentru ca sulfamidele antidiabetice să-şi exercite activitatea lor hipoglicemiantă. După administrarea prelungită de sulfamide antidiabetice la iepure se produce o hipertrofie a insulelor Langerhans şi formarea de noi insule, fapt care a determinat ca derivaţii de sulfoniluree să fie consideraţi că au şi o acţiune betacitotrofă, pe lîngă acţiunea betacitotropă.

Toate sulfamidele antidiabetice stimulează insulinosecreţia şi cresc efectul insulinosecretor al glucozei şi al aminoacizilor, dar în timp ce glucoza induce şi biosinteza insulinei, sulfamidele antidiabetice nu produc decît insulinosecreţie, deci sînt numai secretagoge. Faptul că sulfamidele antidiabetice determină secreţia de insulină nu mai este astăzi contestat şi se aduce ca argument major constatarea că, după administrarea de sulfoniluree, apare descreşterea granulaţiilor din celulele *beta* şi scăderea conţinutului în insulină al pancreasului.

Derot, referindu-se la mecanismul de acţiune al derivaţilor de sulfoniluree, în cazul bolnavilor cu diabet zaharat sulfamidosensibil, afirmă că ar exista în asemenea cazuri o pareză a insulinosecreţiei, reductibilă prin aceste preparate. Ar exista o tulburare funcţională a insulinosecreţiei, datorată unei modificări patologice în constituţia sau în permeabilitatea membranei celulelor *beta* insulinosecretoare. *Pfeiffer* consideră că derivaţii de sulfoniluree eliberează rezervele de insulină existente, dar neutilizate.

Injectarea sulfamidelor antidiabetice în artera pancreatică a cîinilor determină o scădere mai accentuată a glicemiei, în comparaţie cu scăderea observată după injectarea sulfamidelor hipoglicemiante în vasele periferice. Nici una din glandele endocrine, cu excepţia pancreasului, şi nici ficatul nu sînt necesare pentru ca acţiunea hipoglicemiantă să se manifeste.

Lucrările ulterioare, întreprinse pentru studiul mecanismului de acţiune al derivaţilor de sulfoniluree, au stabilit că aceste substanţe au o acţiune mai complexă, care nu se petrece exclusiv la nivel pancreatic, fără să se poată însă preciza, dacă acţiunea extrapancreatică este sau nu secundară secreţiei insulinei.

Scanned with OKEN Scanner

Oakley consideră că există trei căi principale, prin care sulfamidele antidiabetice pot să-şi exercite acţiunea lor hipoglicemiantă :

— activarea procesului de eliberare a insulinei ;

— reducerea producţiei de glucoză hepatică atît prin stimularea procesului de depunere a glucozei hepatice şi mărirea sintezei glicogenului hepatic, cît şi prin reducerea procesului de eliberare a glucozei hepatice (inhibiţie a glicogenolizei) ;

— potenţarea activităţii insulinei, prin mecanisme diferite : inhibarea insulinazei, inactivarea unor hormoni antagonişti insulinei (somatotrop, glucagon), desfacerea insulinei legată de globină.

S-a susţinut că sulfamidele antidiabetice au capacitatea de a desface insulina de complexele proteice cu greutate mare, cu condiţia ca raportul insulină/proteină să nu depăşească valoarea 1/5. Nu este exclusă nici posibilitatea ca, odată cu eliberarea insulinei din complexe, sulfamidele hipoglicemiante să elibereze şi grupările SH. Această proprietate de a acţiona asupra insulinei depozitate sau a celei legate confirmă proprietatea insulinotropă. S-a emis şi ipoteza că derivaţii de sulfoniluree ar transforma proinsulina sau alţi precursori în insulină activă.

Studiul *in vivo* al acizilor graşi liberi (AGL) relevă că sulfamidele antidiabetice se comportă ca veritabili agenţi antilipolitici, efect care este considerat ca secundar eliberării de insulină.

Indicaţii şi contraindicaţii

Indicaţii. Sulfamidele antidiabetice nu sînt indicate bolnavilor de diabet zaharat, la care se poate obţine echilibrul metabolic numai cu ajutorul regimului alimentar. Sulfamidele antidiabetice pot fi utile diabeticilor, a căror boală a debutat clinic în general după vîrsta de 40 de ani, care au o greutate apropiată de cea ideală, iar forma clinică de diabet zaharat este de gravitate medie. Nu există relaţie absolută între vechimea diabetului şi răspunsul la această terapie orală, dar cu cît diabetul are un debut clinic mai recent, cu atît şansele de răspuns pozitiv par a fi mai mari. Aceasta nu înseamnă că tratamentul oral cu sulfamide antidiabetice nu va fi încercat, pentru motivul că diabetul este prea vechi.

Mulţi autori consideră că, la diabeticii care în antecedente au avut o stare de cetoză, sînt contraindicate preparatele orale, dar această părere nu este aplicabilă întotdeauna. Astfel, chiar şi în cazul în care un diabet zaharat a fost depistat în stare de cetoză, după un tratament iniţial cu insulină cristalină, se poate obţine o ameliorare evidentă, care să permită apoi trecerea la preparate orale, capabile să asigure un tratament eficient pentru tot restul vieţii, iar alteori este posibil să fie suficient numai regimul alimentar corespunzător. Desigur, atunci cînd un diabetic are stări de cetoză repetate, aceasta înseamnă de obicei un diabet insulinodependent şi deci medicaţia antidiabetică orală (inclusiv sulfamidele antidiabetice) este contraindicată.

În practica de fiecare zi a tratamentului diabetului zaharat, indicaţia de sulfamide antidiabetice poate fi argumentată, în afara unor criterii clinice, şi de toleranţa la glucide şi de testul cu tolbutamidă oral sau intra-

Scanned with OKEN Scanner

venos (poate fi folosită și o altă sulfamidă hipoglicemiantă, de preferat din acelea cu timp de înjumătățire scurt). Dacă toleranța la glucide a diabeticului respectiv este între 100—150 g/24 de ore se poate spera un efect favorabil al sulfamidelor antidiabetice, la diabeticii normoponderali sau ușor supraponderali, atunci cînd pentru considerentele afirmate anterior, asemenea preparate au primă indicație.

Testul cu tolbutamidă, pe cale orală sau pe cale intravenoasă (atunci cînd este posibil pe lîngă determinarea glicemiei, se determină și insulinemia), este foarte util, pentru a aprecia gradul de sulfamidosensibilitate. Dacă după administrarea sulfamidei hipoglicemiante, se obține o glicemie foarte apropiată de cea fiziologică, considerăm că testul este pozitiv și avem o indicație importantă că preparatul respectiv poate fi util în tratamentul diabeticului testat. O insulinemie corespunzătoare completează aprecierea testului, dar în practica medicală curentă, determinarea insulinemiei nu este întotdeauna posibilă și de fapt nu este nici obligatorie.

Testul cu tolbutamidă pe cale orală noi îl efectuăm în felul următor : se determină glicemia pe nemîncate, apoi se administrează 3 grame de tolbutamidă *(Tolbutamid)* și se determină glicemia la 4 și la 6 ore. Cînd valorile glicemiei, după testul cu tolbutamidă, sînt de 120 mg% sau mai mici considerăm testul pozitiv și cazul respectiv sulfamidosensibil. Doza de încărcare cu o sulfamidă antidiabetică și timpul de determinare sînt în raport cu preparatul de sulfamidă antidiabetică folosit (de ex., ar fi o greșeală foarte gravă, care ar fi posibil să determine o comă hipoglicemică mortală, dacă s-ar face testul cu glibenclamidă și se va folosi pentru încărcare tot 3 grame, ca în cazul tolbutamidei).

Se va ține seama de faptul că, într-un număr redus de cazuri (aproximativ 10%), este posibilă o neconcordanță între rezultatul testului și rezultatul imediat al tratamentului, ceea ce obligă la o supraveghere atentă, mai ales în primele 7—10 zile de la introducerea sulfamidei hipoglicemiante. Testul cu tolbutamidă pe cale orală poate fi folosit și la bolnavii insulinodependenți, care insistă să fie tratați „cu tablete", și cărora li se poate demonstra prin rezultatele testului, că asemenea preparate sînt ineficace pentru tratamentul bolii lor.

Cu cîțiva ani mai înainte, au fost publicate studiile întreprinse de „University Group Diabetes Program" (UGDP), în 12 universități din S.U.A., în scopul de a evalua, printre altele, eficacitatea diferitelor tratamente hipoglicemiante, în prevenirea complicațiilor vasculare la bolnavii cu diabet zaharat. Din acest studiu, se desprinde concluzia că tratamentul cu tolbutamidă și fenformină poate fi mai puțin eficace decît regimul singur sau regimul și insulina, cel puțin în ceea ce privește mortalitatea cardiovasculară. Rezultatele acestui studiu au creat derută, mai puțin în rîndul diabetologilor, dar mai ales în rîndul medicilor generaliști. S-au făcut și alte studii, care în majoritatea lor n-au confirmat rezultatele UGDP.

În ceea ce ne privește, cu toate că trebuie să fim avertizați de concluziile UGDP, deocamdată nu credem că sînt motive să se renunțe definitiv la medicația antidiabetică orală, dar ea trebuie folosită în mod științific. Asemenea poziție o au toți care au suficientă experiență personală cu aceste medicamente, care au tratat sute și mii de bolnavi.

Scanned with OKEN Scanner

Avantajele derivaţilor de sulfoniluree constau în faptul că determină o secreţie fiziologică a insulinei, care trece direct în vena portă, regenerează celulele *beta* ale pancreasului endocrin, au toxicitate slabă şi cele mai recente au o toleranţă destul de bună.

Contraindicaţii: stările de cetoză diabetică, precoma şi coma hiperglicemică, diabetul copilului, diabetul tînărului, diabetul insulinodependent al adultului sau al bătrînului, diabetul după pancreatectomie totală, diabetul din acromegalie, diabetul cu hemocromatoză, diabetul zaharat controlabil numai cu regim alimentar şi activitate fizică (în primul rînd, diabetul zaharat cu obezitate), pacienţii senili şi demenţi (în care nu se poate avea încredere că vor face un tratament corect), sarcina (sulfamidele antidiabetice traversează bariera fetoplacentară), intervenţia chirurgicală, infecţii însoţite de febră, insuficienţa renală acută şi insuficienţa renală cronică decompensată, leziuni hepatice grave, leucopenii accentuate, agranulocitoză în antecedente, anemii accentuate, porfiria cutanată.

Dorim să insistăm asupra faptului că sulfamidele antidiabetice se indică, uneori în mod nejustificat şi abuziv, la diabetici a căror boală nu ar justifica o asemenea terapie, numai de dragul unui tratament medicamentos. Alteori, sulfamidele antidiabetice se indică în mod abuziv, numai pentru că bolnavii cred, în mod cu totul greşit, că „tabletele" le vor permite să-şi lărgească regimul alimentar.

Tehnica tratamentului

Stabilirea preparatului, a dozei iniţiale şi a dozei de întreţinere este o problemă legată de medicamentul, care este la dispoziţia bolnavului în mod obişnuit. A schimba prea frecvent un preparat eficace, care există în permanenţă, cu unul nou, din care există o doză limitată, nu este în avantajul echilibrului metabolic al bolnavului respectiv.

Recomandăm ca, iniţial, cînd este indicat tratamentul cu sulfamide antidiabetice, să se înceapă cu tolbutamidă *(Tolbutamid)* sau cu gliciclamidă *(Cicloral).* Dacă nu se obţine un rezultat satisfăcător, se apelează la glibenclamidă (este meritorie preocuparea recentă a industriei noastre de medicamente de a realiza şi această substanţă).

Doza de sulfamidă antidiabetică trebuie să fie în concordanţă cu gradul tulburării metabolismului glucidic şi cu activitatea hipoglicemiantă a preparatului, iar modul cum doza este divizată în 24 de ore este în raport cu timpul de înjumătăţire al produsului respectiv.

Tehnica tratamentului cu sulfamide antidiabetice este diferită, în funcţie de existenţa uneia din următoarele situaţii :

— (1) bolnav cu diabet zaharat recent depistat, în stadiul clinic, cu indicaţie pentru terapie orală cu sulfamide antidiabetice ;

— (2) bolnav cu diabet zaharat, care face zilnic o doză mică sau mijlocie de insulină, la care se apreciază că ar putea beneficia de terapia orală cu sulfamide antidiabetice.

(1) În prima situaţie, la un bolnav cu o glicemie sub 200 mg% pe nemîncate şi o glicozurie sub 30% în 24 de ore, se poate începe cu 3 g tolbutamidă *(Tolbutamid),* de 3 ori cîte 1 g la 8 ore, în timp ce la un alt diabetic

Scanned with OKEN Scanner

cu o glicozurie de 10 g/24 de ore, poate să fie suficientă doza inițială de 1 g/24 de ore (cîte 1 comprimat la 12 ore). Doza maximă, administrată inițial, se administrează în primele 2—3 zile, iar apoi se scade progresiv pînă la doza de întreținere, care diferă de la caz la caz și care în general, este între 1—4 comprimate pe zi pentru tolbutamidă *(Tolbutamid)* și pentru gliciclamidă *(Cicloral)* și de 1—2 comprimate pentru clorpropamidă (Diabinese).

Dacă se recomandă tratamentul cu glibenclamidă (Daonil), dată fiind activitatea hipoglicemiantă mai puternică, este necesar să se înceapă cu doze progresive, respectiv 5 mg (1 compr.) pe zi, cînd glicemia pe nemîncate este peste 200 mg% și glicozuria de 24 de ore este peste 30 g, și cu 0,5 mg pe zi, cînd valorile glicemiei și glicozuriei sînt mai mici.

Ca principiu general, în ceea ce privește posologia, ea nu poate să fie încadrată într-o schemă rigidă, ci trebuie adaptată fiecărui caz în parte, în scopul de a obține valori ale glicemiei și ale glicozuriei asemănătoare sau foarte apropiate celor fiziologice. Se administrează întotdeauna cea mai mică doză, capabilă să asigure un tratament corespunzător.

TABELUL VII

Concentrația serică a unor sulfamide antidiabetice *

Agent	Doza în grame	Conc. serică mg %**	
		medie	limite
Tolbutamidă	1,0 —2,0	7,8	5,3— 9,6
Clorpropamidă	0,10—0,25	7,7	3,0—14,0
Acetohexamidă	0,5 —2,0	3,7	2,1— 5,6

* Adaptată după *Hamwi.*
** Măsurată la 1 oră după administrarea medicamentelor.

În ceea ce privește doza de sulfamidă antidiabetică, capabilă să-și exercite acțiunea hipoglicemiantă, trebuie să se rețină că există un nivel sanguin optim, pentru fiecare medicament, care este redat în tabelul VII.

Doza zilnică maximă a sulfamidelor antidiabetice este următoarea : carbutamidă — 1 g/zi ; tolbutamidă *(Tolbutamid)* — 3 g/zi ; clorpropamida (Diabinese) — 0,5—0,75 g/zi ; glibenclamida (Daonil) — 15—20 mg/zi ; acetohexamida — 1,5 g/zi. Mărirea dozei peste acest nivel nu crește efectul hipoglicemic, ci crește numai riscul efectelor secundare. Răspunsul pozitiv la tratamentul oral, nu trebuie așteptat săptămîni, în care boala să rămînă decompensată. Dacă efectul cu doze corespunzătoare, în cadrul unui regim alimentar controlat, nu este obținut în primele 4—5 zile, el nu va fi obținut nici ulterior și se impune completarea sau schimbarea unui asemenea tratament.

(2) În situația a doua, se recomandă o atitudine diferențiată, în raport cu necesarul anterior de insulină. Nu există o relație precisă între necesarul de insulină, pentru echilibrarea diabetului zaharat, și doza de sulfamide antidiabetice. Noi apreciem, după cum am afirmat și anterior, că pentru

Scanned with OKEN Scanner

aproximativ 10 g glicozurie pe 24 de ore, să se administreze 1 g de tolbutamidă *(Tolbutamid)* sau echivalentul altui derivat. Cînd doza de insulină a fost în jurul a 20—30 U.I./zi, ea se poate suspenda şi se vor administra 2—3 g de tolbutamidă *(Tolbutamid)* în doze fracţionate, timp de 4—5 zile (dacă nu apare hipoglicemie); dacă echilibrul diabetului este obţinut, se scade doza progresiv cu cîte un comprimat (0,5 g) de tolbutamidă, pînă la stabilirea dozei de întreţinere. Controlul permanent clinic şi biologic iniţial în spital şi apoi în ambulator decide, dacă — într-un caz sau altul — terapia cu sulfamide antidiabetice este sau nu eficace în monoterapie, sau numai ca tratament asociat. În cazul bolnavului bine instruit, doza este adaptată chiar de bolnav, în urma autocontrolului zilnic al glicozuriei. Orarul administrării medicamentului este în raport cu numărul de comprimate necesare zilnic şi se ţine seama de timpul de înjumătăţire al preparatului respectiv. Preparatele de sulfamide antidiabetice se administrează după mesele principale.

Reacţii adverse

Reacţiile adverse cele mai frecvente ale terapiei cu sulfamide hipoglicemiante sînt următoarele :

Hipoglicemia survine, în general, în aceleaşi circumstanţe, ca şi după insulină, dar de obicei nu este atît de severă şi zgomotoasă. S-au descris cazuri de come hipoglicemice fatale, după administrarea orală de sulfamide antidiabetice, ca tolbutamidă, clorpropamidă, glibenclamidă, care nu au răspuns la tratamentul cu glucoză hipertonă intravenoasă. Introducerea glibenclamidei a crescut numărul hipoglicemiilor grave, din care unele mortale, care au apărut mai ales la persoane în vîrstă de peste 60 de ani, cu ateroscleroză cerebrală şi nefroscleroză.

Coma hipoglicemică instalată după sulfamide antidiabetice are unele caracteristici : se instalează lent, lipsesc semnele obişnuite din hipoglicemia insulinică de tip adrenalinic, transpiraţia este mai puţin frecventă şi predomină semnele de excitaţie neuropsihică.

Efectul hipoglicemiant al sulfamidelor antidiabetice este potenţat de sulfafenazonă, fenilbutazonă (*Fenilbutazonă, Alindor*, Butazolidine), dicumarinice *(Trombostop)*, probenecid *(Probenecid*, Benemid), acid acetilsalicilic *(Acid acetilsalicilic*, Aspirin), inhibitori de monoaminoxidază (utilizaţi ca antidepresivi, în psihiatrie), alcool, fapt de care trebuie ţinut seama, pentru a evita o hipoglicemie.

Deoarece unele sulfamide antidiabetice sînt metabolizate la nivelul ficatului şi excretate la nivelul rinichiului, insuficienţa hepatică şi renală sînt situaţii, care determină o creştere importantă a concentraţiei sanguine a preparatelor respective ; de aici, riscul apariţiei fenomenelor secundare, din care hipoglicemia rămîne cel mai frecvent.

Manifestările digestive se exprimă prin plenitudine postprandială, dureri abdominale, greaţă, vărsături, constipaţie sau diaree. Cînd comprimatele sînt luate după masă, frecvenţa şi intensitatea fenomenelor digestive scad.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestări cutanate și mucoase : eritem, erupții cutanate, prurit, urticarie, exantem fotoalergic, dermatită exfoliativă. La nivelul conjunctivelor, pot să apară hiperemie, chemozis, senzație de corp străin în ochi.

Febra medicamentoasă apare destul de rar, putînd atinge valori de 37,5°—38°. Este însoțită de cefalee, frisoane, stare de rău, putînd fi sau nu concomitentă cu manifestările alergice cutanate.

Icterul colestatic a fost descris după tolbutamidă, dar mai ales după clorpropamidă.

Manifestări nervoase pot să apară, în timpul tratamentului, mai ales după clorpropamidă în doze mari, sub forma de stare de oboseală marcată, vertij trecător, dezechilibru ; aceste fenomene nu se datoresc hipoglicemiei. Vertijul s-ar datora acțiunii iritante asupra aparatului vestibular.

Accidentele hematologice sînt diverse și de gravitate variabilă. S-au observat : leucopenii, agranulocitoze, aplazii medulare (prognostic foarte sever), trombocitopenie cu purpură, eozinofilie etc. Apariția acestor efecte secundare trebuie prevenită prin supraveghere corectă a bolnavilor, iar dacă au apărut este indicată suprimarea preparatului respectiv.

Efectul antabuz a fost observat mai ales după clorpropamidă. Noi l-am observat în trei cazuri.

Hipotiroidism, cazuri subclinice, au fost raportate de mai mulți autori, la diabeticii care utilizau carbutamidă, tolbutamidă sau clorpropamidă. Apariția semnelor de hipotiroidism era legată de durata tratamentului și nu de doza întrebuințată.

Efectul teratogen se explică prin traversarea barierei fetoplacentare de către sulfamidele antidiabetice. Noi indicăm bolnavelor noastre de diabet zaharat să renunțe la terapia cu antidiabetice orale, cînd intenționează să aibă o sarcină, și nu administrăm niciodată antidiabetice orale la o diabetică gravidă.

Metabolismul porfirinelor este afectat de sulfamidele antidiabetice. Din această cauză, s-a recomandat abținerea de la un asemenea tratament la un diabetic, care are și porfirie cutanată tardivă.

Schöffling prezintă, din literatura medicală, următoarea frecvență a efectelor secundare, pentru diferite preparate de sulfamide antidiabetice : carbutamida — 5,44% ; clorpropamida — 4,10% ; tolbutamida — 2,46% ; glibenclamida — 1,46% ; glisoxepida — 1,15% ; glibornurida — 0,8%.

Insuficiența secundară a sulfamidelor antidiabetice. S-a discutat mult în literatura de specialitate despre epuizarea eficacității sulfamidelor antidiabetice în tratamentul diabetului zaharat. Încă de la introducerea lor în terapia diabetului zaharat, s-a ridicat problema că prin forțarea celulelor *beta* de a produce și de a elibera insulină, s-ar ajunge la epuizarea acestor celule. *Loubatières*, comunicînd efectul betacitotrof, aduce argumente experimentale de ultramicroscopie împotriva acestor afirmații. Totuși, s-a considerat că ineficacitatea secundară a acțiunii sulfamidelor antidiabetice, care se instalează progresiv, se poate datora alegerii defectuoase a cazurilor, dozei neadecvate, nerespectării regimului și epuizării temporare. Există totuși mulți diabetici, care după un timp îndelungat de la introducerea acestei terapii, răspund încă foarte bine la aceste medicamente.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre sulfamidele antidiabetice, cuprinse în tabelul VI, se vor prezenta mai pe larg cele mai uzuale.

Tolbutamida (*Tolbutamid*, Butamid, Orinase, Rastinon Hoechst, Artosin, Dolipol, Tolgibutamid, Diabeton, Toluvan, Tolnin, Neobelin, Ipoglucon, Tolbuton, Tolbet, Toluina, Arcosal, Tolumid, Diabuton, Oterben, Orabet).
Formulă : N-(4-metil-benzen sulfonil)-N^1-n-butil-uree (fig. 7).

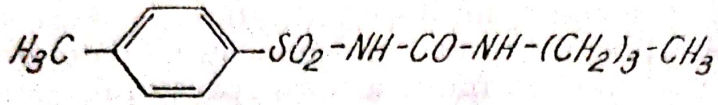


Fig. 7. — Formula tolbutamidei (*Tolbutamid*).

Proprietăţi fizico-chimice : pulbere albă, cristalină, cu punct de topire 126—129° C.

Mod de acţiune. Acţiunea hipoglicemiantă se exercită, în primul rînd, prin efectul cunoscut al derivaţilor de sulfoniluree, adică creşterea secreţiei, eventual şi a sintezei de insulină, de către celulele *beta* ale endopancreasului.

Metabolism. Tolbutamida este metabolizată şi inactivată în ficat. Gruparea CH_3 din poziţia para este oxidată şi transformată în COOH—. Această transformare are drept consecinţă dispariţia proprietăţii hipoglicemiante şi derivatul oxidat inactiv este eliminat rapid prin rinichi, ceea ce explică timpul de înjumătăţire scurt de 4 ore, fapt care obligă la fracţionarea dozei zilnice în 2—3 prize, pentru a se obţine un nivel plasmatic eficient de 5—9 mg%.

Tolbutamida nu este solubilă în apă, dar se formează săruri solubile în intestin şi astfel este absorbită cu uşurinţă.

Din cantitatea de tolbutamidă administrată, 81 % se elimină în 24 de ore prin rinichi, sub formă de carboxitolbutamidă, care precipită în flocoane mari în urina acidifiată cu acid sulfosalicilic sau cu acid picric, dînd o reacţie fals pozitivă pentru proteinurie. Produsul eliminat în urină este inactiv, este solubil, neprezentînd pericol de cristalurie.

Mod de administrare. În diabetul zaharat, recent depistat, care se apreciază că va beneficia de tolbutamidă, doza iniţială maximă va fi de 2—3 g, în raport cu gradul tulburării metabolismului glucidic. Cînd glicemia pe nemîncate este sub 200 mg % şi glicozuria sub 20 g/24 de ore, se administrează 2 g (4 comprimate) pe zi, în doze fracţionate. În formele medii de diabet zaharat, se pot administra iniţial 3 g pe zi (2 comprimate după micul dejun, 2 comprimate după dejun şi 2 comprimate după cină). Doza maximă se administrează timp de 3—4 zile, apoi se scade cîte un comprimat (0,5 g) pe zi, pînă la stabilirea dozei de întreţinere, care variază între 1—2 g (1—4 comprimate) pe zi ; uneori, poate fi necesară o doză de 3 g pe zi. Este foarte important şi pentru tolbutamidă, ca şi pentru orice alt medicament antidiabetic oral, să se folosească doza minimă necesară. Este o greşeală să nu se poată beneficia de ajutorul tolbutamidei, din cauza folosirii unei doze prea mici, de 0,5 g zilnic de exemplu, în timp ce o doză de 2 g

Scanned with OKEN Scanner

zilnic ar fi capabilă să compenseze diabetul bolnavului respectiv. Doze mai mari de 3 g pe zi nu sînt justificate, nefiind capabile să crească mai mult insulinemia.

Acţiunea hipoglicemiantă a tolbutamidei începe la 30 de minute de la administrare, atinge maximum de acţiune după 3—4 ore, iar revenirea la nivelul iniţial al glicemiei se face după 6—12 ore.

Indicaţiile şi *contraindicaţiile* sînt identice cu ale celorlalte sulfamide hipoglicemiante.

Reacţii adverse : tulburări digestive, cutanate, hematologice (descrise la cap. „Reacţii adverse" ale sulfamidelor antidiabetice).

Prezentare. Tolbutamida fabricată în ţara noastră *(Tolbutamid)* [1] se prezintă sub forma de comprimate de 0,500 g, în flacoane de 50 de comprimate. Pentru alte preparate (Rastinon Hoechst [2], Rastinon 1,0 Hoechst [2], Artosin [3]), există comprimate de 0,5 şi de 1 g.

Gliciclamida *(Cicloral* [1], Glyclamid, Diaboral, Diaborale, Tolcyclamid).

Formulă : N-p-toluensulfonil-N[1]-ciclohexiluree (fig. 8).

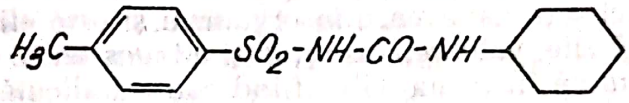


Fig. 8. — Formula gliciclamidei (*Cicloral*).

Proprietăţi fizico-chimice : pulbere cristalină albă sau cu nuanţă foarte uşor gălbuie, uşor solubilă în alcool sau acetonă, insolubilă în apă şi eter. Punct de topire 170—173 °C.

Modul de acţiune este identic cu al celorlalte preparate din aceeaşi grupă. Se afirmă despre gliciclamidă că are o acţiune hipoglicemiantă mai puternică decît a tolbutamidei.

Indicaţiile şi *contraindicaţiile* sînt aceleaşi ca ale tuturor sulfamidelor antidiabetice.

Mod de administrare. În cazurile de diabet zaharat nou-depistate, la persoane în vîrstă de peste 40 de ani, care nu prezintă un dezechilibru metabolic prea accentuat, deci care au indicaţie pentru tratamentul oral, se poate începe cu o doză de atac de 1—2,5 g (4—10 comprimate) pe zi, care va fi scăzută treptat pînă la stabilirea dozei de întreţinere. Se poate începe şi cu doze progresive, cea iniţială fiind de 0,5—1 g (2—4 comprimate).

În cazurile de diabet zaharat, care la depistare aveau un dezechilibru metabolic prea accentuat şi la care iniţial a fost necesară insulinoterapia, după echilibrarea diabetului se poate încerca tratamentul cu gliciclamidă *(Cicloral),* cu intenţia de a renunţa la insulină, atunci cînd doza zilnică nu a fost mai mare de 20—30 U.I.

Doza zilnică se administrează în mod fracţionat de 2—3 ori pe zi, în timpul sau imediat după mese. Dacă în monoterapie nu se obţine un rezultat pozitiv, se poate asocia cu un derivat de biguanidă.

---

[1] Producător : I.M.B. (R. S. România, Bucureşti).
[2] Producător : HOECHST (R. F. Germania).
[3] Producător : BOEHRINGER (R. F. Germania).

Scanned with OKEN Scanner

Prezentare. Gliciclamida fabricată în țara noastră (*Cicloral*)* se prezintă sub formă de comprimate de 250 mg, în flacoane de 30 de comprimate.

Clorpropamida (Diabinese, Meldian, Oradian, Diabetabs, Mellinese, Diabetoral, Chloronase, Diabenal, Catanil).

Formulă : N_4-(clorobenzen-sulfonil)-N^1-n-propil-uree (fig. 9).

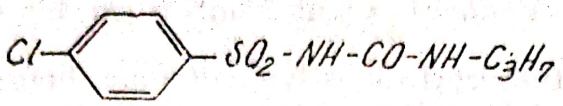


Fig. 9. — Formula clorpropamidei.

Modul de acțiune este identic cu al celorlalte sulfamide antidiabetice, dar acționează mai tardiv și mai prelungit decît tolbutamida, avînd o acțiune hipoglicemiantă de 5 ori mai mare decît tolbutamida. Apare în sînge la 1 oră după administrare, atinge concentrația maximă după 3—4 ore, iar efectul maxim se instalează după 5—8 ore. Timpul de înjumătățire este de 35 de ore.

Metabolism. Clorpropamida este rapid absorbită în tubul digestiv, nu suferă practic nici o transformare în organism și este eliminată sub forma activă. După 5—7 zile, valoarea excreției și a ingestiei se stabilizează. După 24 de ore, se elimină în urină 65%, fiind contraindicată la cei cu leziune renală. Insuficiența renală îi prelungește timpul de înjumătățire. Nivelul plasmatic optim este de 8—16 mg % și acesta rămîne constant cu o singură doză pe zi, după primele 3—4 zile de tratament.

Mod de administrare. Se începe tratamentul cu 0,250 g (1 comprimat) pe zi, iar doza de întreținere se stabilește în zilele următoare, fiind în general între 0,125—0,5 g pe zi. Cînd doza este unică, se ia o singură dată dimineața, după micul dejun. Cînd doza este mai mare se ia jumătate dimineața și jumătate seara.

Nu dă reacții fals pozitive pentru proteinurie în urina acidulată.

Reacțiile adverse cele mai specifice clorpropamidei sînt reprezentate de efectul antabuz și de icterul colestatic. Are toleranță digestivă mai bună decît tolbutamida.

Prezentare : comprimate de 0,125 g și de 0,250 g.

Glibenclamida sau glibenciclamida (Daonil, Euglucon, Euglucan, Hemi Daonil, Miglucan, Benglamid, Maninil, Diabeta, Gelyluson, Euclamin).

Formulă : -N-4[2-(5-cloro-2-metoxibenzamido)-etil-fenil-sulfonil-N'-ciclohexil-uree] (fig. 10).

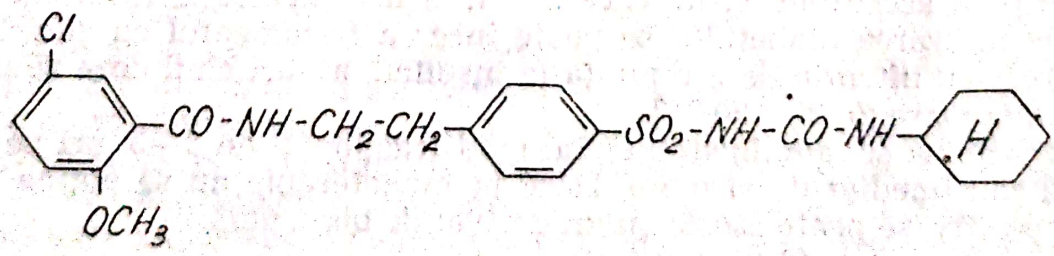


Fig. 10. — Formula glibenclamidei.

* Producător : I.M.B. (R. S. România, București).

Glibenclamida este unul din cele mai recente preparate antidiabetice, din clasa derivaţilor de sulfoniluree, făcînd parte din aşa-zisa „a doua generaţie". Este considerată, în general, cea mai eficace şi este foarte bine suportată digestiv. Doza de 5 mg şi de 2,5 mg pentru un comprimat, faţă de concentraţiile mult mai mari de tolbutamidă sau de clorpropamidă ar reprezenta, de asemenea, un avantaj important.

Proprietăţi fizico-chimice : greutate moleculară 494,02, punct de topire între 172—174 °C. Glibenclamida este o substanţă albă cristalină fără miros, insolubilă în apă şi eter, moderat solubilă în alcool şi cloroform. Cu alcalii formează săruri.

Mod de acţiune. Acţiunea hipoglicemiantă necesită existenţa pancreasului, la nivelul căruia glibenclamida determină degranularea celulelor *beta* şi creşterea insulinemiei imunoreactive (IRI). La şoareci, după o administrare de glibenclamidă, timp de 5 săptămîni, s-a constatat o îmbunătăţire numerică a celulelor *beta*. După administrare la om de 5 mg de glibenclamidă, s-a obţinut la 2—4 ore concentraţia serică maximă. Concentraţia scade în decurs de 24 de ore la mai puţin de 5% din valoarea maximală. Glibenclamida nu se acumulează. Timpul de înjumătăţire este de 5 ore. După administrare orală, aprox. 25% se elimină prin urină, mai ales oxidat ; aprox. 75 % se elimină prin scaun aproape nemodificat.

Metabolizarea în organism se face prin hidroxilarea grupului ciclohexil. Normalizează valorile ridicate ale acizilor graşi nesaturaţi, ale colesterolului şi ale trigliceridelor sanguine.

Indicaţii şi *contraindicaţii*. Glibenclamida are aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii, ca şi ceilalţi derivaţi de sulfoniluree. Se administrează, cînd se speră un rezultat pozitiv, care nu a fost obţinut cu un alt preparat de sulfoniluree.

Mod de administrare. La bolnavii nou-depistaţi, la care se presupune că diabetul zaharat poate fi echilibrat cu glibenclamidă, deci la care regimul alimentar nu este sau nu mai este capabil să asigure un bun echilibru metabolic, se administrează iniţial 2,5 mg dimineaţa, în timpul sau imediat după micul dejun, timp de 3—5 zile, cînd se controlează glicemia pe nemîncate şi glicozuria de 24 de ore, care va indica doza necesară de administrat în continuare. Cînd glicemia pe nemîncate depăşeşte 200 mg %, iar glicozuria este mai mare de 20 g/24 de ore, se poate începe tratamentul cu 5 mg de glibenclamidă.

Doza maximă la care se ajunge treptat, dacă este nevoie, nu poate depăşi 15—20 mg pe zi, din care 10 mg se administrează dimineaţa şi 5—10 mg seara, dar în mod obişnuit doza utilă nu depăşeşte 10 mg/zi. Dacă la doza iniţială de 2,5 mg apar semne de hipoglicemie, aceasta înseamnă că un asemenea tratament nu este necesar, regimul alimentar fiind suficient.

La bolnavii, care au primit anterior o altă sulfamidă antidiabetică şi urmează să treacă la glibenclamidă, se poate calcula cu aproximaţie doza necesară, ţinînd seama de următoarea echivalenţă : 5 mg glibenclamidă = 1 g tolbutamidă = 0,500 g carbutamidă = 0,250 g clorpropamidă = 0,100 g tolazamidă.

Scanned with OKEN Scanner

Glibenclamida este hipoglicemiantă în doze mai mici decît toți ceilalți derivați de sulfoniluree, capabilă să crească în măsură mai importantă insulina imunoreactivă și avînd un efect antilipolitic mai marcat.

Glibenclamida nu se administrează împreună cu următoarele medicamente, deoarece acestea îi potențează acțiunea hipoglicemiantă : sulfamide cu acțiune prelungită (*Sulfametin*, Bayrena, Kinex, Fanasil, Kelfizin etc.), cloramfenicol, tetracicline, fenilbutazonă (*Fenilbutazonă*, *Alindor*), ciclofosfamida (Endoxan), inhibitori de monoaminooxidază (utilizați în psihiatrie).

Trecerea de la tolbutamidă la glibenclamidă se poate face de la o zi la alta ; în cazul clorpropamidei, din cauza timpului de înjumătățire mai lung, se ține seama de acest fapt, pentru a preveni reacția hipoglicemică. Sînt cazuri de diabet zaharat, la care cu ajutorul glibenclamidei s-au obținut rezultate mai bune decît cu alt derivat de sulfoniluree.

În cazul cînd diabeticul primea anterior insulină și se apreciază că ar fi util să beneficieze de glibenclamidă, pentru trecerea la un asemenea tratament este necesară spitalizarea. Cînd doza de insulină utilizată este mică, sub 20—30 U.I. pe zi, trecerea la glibenclamidă se face prin renunțarea completă la insulină ; cînd doza de insulină este medie, trecerea se face treptat.

Dacă cu glibenclamidă în monoterapie, în doză zilnică maximă, nu este posibil obținerea unui echilibru metabolic corespunzător, se poate face un tratament combinat cu un derivat de biguanidă ; insuccesul, și în acest caz, obligă la insulinoterapie.

Reacții adverse. Cel mai frecvent efect secundar al glibenclamidei este hipoglicemia. Ea se manifestă cu simptomele clinice cunoscute, dar exprimate în mod evident. Este preparatul de sulfoniluree, care poate da cele mai grave forme de hipoglicemie. Alte efecte secundare, ca senzația de plenitudine postprandială, grețuri, inapetență, reacții cutanate, modificări ale sistemului hematopoietic, sînt excepțional de rare.

Prezentare. Produsul importat în țara noastră (Daonil *) este prezentat sub formă de comprimate, conținînd 5 mg de glibenclamidă.

Derivați de biguanidă

După aproximativ 22 de ani de folosire a derivaților de biguanidă, în tratamentul diabetului zaharat, credem că se poate afirma deocamdată că ei își justifică prezența, deoarece în monoterapie sau în terapie asociată, atunci cînd indicațiile și dozele sînt corecte, sînt capabili de a contribui la ameliorarea importantă a tulburării echilibrului metabolic din diabetul zaharat, cel puțin pentru o perioadă relativ scurtă de început, după care regimul alimentar singur rămîne cel mai bun tratament. Și derivații de biguanidă sînt indicați, numai atunci cînd regimul prescris și urmat corect nu poate asigura compensarea diabetului.

Watanabe, în 1918, a observat în criza de tetanie după paratiroidectomia experimentală, instalarea unei hipoglicemii, simultane cu creșterea nive-

* Producător : HOECHST (R. F. Germania).

Scanned with OKEN Scanner

lului guaninei în sînge. Au trebuit să treacă totuşi aproape 40 de ani, pînă cînd derivaţii de biguanidă să fie introduşi în terapeutică.

În prezent, derivaţii de biguanidă, utilizaţi în tratamentul diabetului zaharat, aparţin uneia din cele trei clase de mai jos :

1) *feniletilbiguanida :* fenformina (Dibophen, Dibophen retard, Dibotin, DBI, W 32, Insoral, Dipar, Glucopostin, Dibein, Prodiaban, Biquanil etc.) ;

2) *dimetilbiguanida* : metformina (*Meguan,* LA 6023, Glucophage, Glucophage retard, Diabex) ;

3) *butilbiguanida* : buformina (Buformin retard, Silubin, Silubin retard).

Mecanism de acţiune

Studiile experimentale, efectuate în această problemă, au dovedit că mecanismul de acţiune al biguanidelor este diferit de cel al sulfamidelor antidiabetice ; chiar printre biguanide există unele particularităţi, în ceea ce priveşte modul lor de acţiune. Este astăzi dovedit că biguanidele sînt active şi în lipsa pancreasului, deci nu au o acţiune secundară secreţiei de insulină. Ele nu cresc nici insulinemia imunoreactivă, nici activitatea insulinică a plasmei, acţiunea acestor medicamente exercitîndu-se extrapancreatic. Derivaţii de biguanidă, în doze terapeutice, administraţi la omul sănătos nu determină hipoglicemie şi pentru aceasta s-a opiniat să nu fie denumiţi medicamente hipoglicemiante, ci antidiabetice.

Totodată, se susţine de mulţi autori că pentru a fi activi, derivaţii de biguanidă necesită prezenţa de insulină de origine endogenă sau exogenă. Această afirmaţie este confirmată de realitatea clinică, întrucît în diabetul zaharat al copilului, în care insulinemia este absentă, derivaţii de biguanidă n-au nici o eficienţă.

Biguanidele ar avea un efect de potenţare a insulinei endogene la diabetic, mai ales cînd secreţia insulinei este datorată unei sulfamide antidiabetice. Ar exista o acţiune sinergică a acestor două medicamente, fie la nivelul ficatului, fie la nivelul intestinului. Se insistă foarte mult asupra faptului că biguanidele ameliorează utilizarea periferică a glucozei şi s-a constatat că butilbiguanidele cresc captarea şi oxidarea glucozei.

Catabolismul glucozei sub acţiunea biguanidelor ar împrumuta în mod preferenţial calea anaerobă Embden-Mayerhof, care duce la piruvat şi lactat, în timp ce calea aerobă a pentozelor şi calea lipogenică ar fi părăsite. Se produce astfel o insuficienţă de NADH, coenzimă necesară sintezei reductive a aminoacizilor cu lanţ lung, ca şi pentru sinteza colesterolului şi a neoglicogenezei, plecînd de la acizi aminaţi. Derivaţii de biguanidă inhibă neoglicogeneza, prin inhibiţia fosforilării oxidative în ficat. O serie de autori afirmă că biguanidele cresc oxidarea glucozei de către ţesutul adipos. De asemenea, s-a susţinut că biguanidele determină o inhibiţie a activităţii glucozo-6-fosfatazei şi împiedică astfel eliberarea de glucoză de la nivelul ficatului, dar s-a dovedit că ele acţionează şi după hepatectomie. Biguanidele ar exercita o întîrziere în resorbţia intestinală a glucozei şi poate a acizilor aminaţi. Această afirmaţie este bazată pe constatarea ameliorării testului oral de toleranţă la glucoză, după administrarea biguanidelor, în timp ce testul de toleranţă la glucoză intravenos nu este influenţat.

Scanned with OKEN Scanner

Se consideră că biguanidele, utilizate în doze terapeutice la om, realizează un fel de protecţie a insulinei endogene, faţă de antagoniştii sau inhibitorii umorali sau tisulari. S-ar realiza inhibarea hormonilor antiinsulinici, îndepărtarea legăturilor proteice, care inhibă insulina, inactivarea inhibitorilor specifici şi neutralizarea anticorpilor antiinsulinici. Această acţiune justifică unele rezultate ale derivaţilor de biguanidă, în cazurile de diabet zaharat cu insulinorezistenţă. Un astfel de mecanism presupune existenţa unei secreţii insulinice şi explică nu numai efectul redus — noi zicem nul — al acestor substanţe în diabetul juvenil (în afara unei perioade relativ scurte de cîteva luni, care urmează instalării diabetului) şi în plus absenţa acţiunii la omul normal (a cărui insulină endogenă este eficace). Printre acţiunile secundare ale biguanidelor, pe lîngă aceea principală asupra metabolismului glucidic, se citează diminuarea fibrinogenului plasmatic, a colesterolului şi a vîscozităţii plachetelor, ceea ce a ridicat problema unei eventuale preveniri a aterosclerozei la diabetic.

Se afirmă că derivaţii de biguanidă determină o scădere în greutatea diabeticilor obezi. Mecanismul prin care se obţine această scădere în greutate, este de asemenea subiect de controversă. Dacă această slăbire în greutate a fost atribuită efectelor secundare gastrointestinale, produse de diferite preparate de biguanidă, în prezent utilizarea preparatelor retard a dus la scăderea foarte importantă a acestor tulburări şi trebuie admis că scăderea lipogenezei, creşterea lipolizei şi slăbirea se datoresc unui alt mecanism, poate mai complex decît a-l reduce la inapetenţă, care are drept urmare scăderea aportului alimentar. Ritmul de scădere a greutăţii corporale s-ar reduce cu timpul.

Acţiunea antilipidogenă a fost explicată mai ales prin glicoliza pe calea anaerobă, favorizată de biguanide, blocîndu-se astfel sinteza de trigliceride. Biguanidele pot inhiba creşterea tumorilor experimentale şi suprimă fibroza inflamatorie a poliartritei reumatoide. S-a demonstrat o activitate antibacteriană şi antivirală a biguanidelor şi ele ar exercita un efect negativ asupra resorbţiei preparatelor anticoagulante. Studiile, care vor urma, vor aduce poate mai multă lumină, în ceea ce priveşte mecanismul de acţiune al derivaţilor de biguanide.

Indicaţii şi contraindicaţii

Indicaţii. Succesul terapeutic al derivaţilor de biguanidă este direct proporţional cu justeţea indicaţiei. Este valabilă afirmaţia lui *Krall* : „biguanidele reprezintă un antidiabetic oral eficace în mîinile unui medic, care a învăţat să aleagă bolnavii potriviţi pentru un asemenea tratament".

Indicaţia majoră a derivaţilor de biguanidă o constituie cazurile de diabet zaharat, asociat cu obezitate, la care boala s-a manifestat clinic după vîrsta de 35—40 de ani, la care regimul alimentar singur nu este capabil să restabilească echilibrul metabolic, iar forma clinică de diabet zaharat nu este insulinodependentă. Se poate astăzi afirma cu certitudine că derivaţii de biguanidă au o arie de activitate mai largă decît sulfamidele hipoglicemiante, deoarece un număr important de diabetici continuă să fie obezi.

Scanned with OKEN Scanner

Subliniem din nou că nu există nici o justificare de a administra medicație antidiabetică, inclusiv derivați de biguanidă, diabeticilor al căror echilibru metabolic poate fi obținut numai cu ajutorul regimului alimentar. Este totuși devreme să apreciem toate consecințele, inclusiv cele îndepărtate, ale derivaților de biguanidă, mai ales că un asemenea tratament s-a făcut pe scară mai largă numai după 1967. Lucrările UGDP au considerat și biguanidele ca un antidiabetic, care crește mortalitatea diabeticilor prin leziuni cardiovasculare. Din această cauză, dacă la un diabetic, regimul alimentar corespunzător a redus glicemia la valori apropiate de cele fiziologice și glicozuria a dispărut, derivații de biguanide nu sînt necesari. S-a afirmat, de mai multe ori, că derivații de biguanidă sînt indicați la diabeticii obezi, din cauza acțiunii lor anorexigene și antilipidogene, dar această afirmație trebuie completată, în sensul că această indicație este valabilă numai atunci cînd la acești obezi diabetul zaharat se menține decompensat, cu toate că se respectă întocmai regimul alimentar corespunzător.

La un diabetic obez, dacă glicemia pe nemîncate nu depășește 200 mg %, iar glicozuria de 24 de ore este mai mică de 20 g, nu există nici o infecție, nici prurit, regimul hipocaloric poate fi capabil să compenseze diabetul, compensare care va fi cu atît mai completă și mai prelungită cu cît un asemenea diabetic se va apropia de greutatea ideală, care trebuie obținută și menținută.

Rezultatele obținute pînă în prezent cu derivații de biguanidă fac să se considere că diabeticul obez beneficiază de un astfel de tratament, invocîndu-se ca argument și faptul că derivații de biguanidă nu vor antrena apariția hipoglicemiei, pe care o pot determina sulfamidele hipoglicemiante, cu accentuarea senzației de foame, urmată de ingerarea de alimente în plus și deci de obezitate.

Dacă insistăm asupra indicației biguanidelor la diabeticii adulți cu obezitate, nu înseamnă că biguanidele nu trebuie încercate, dacă se consideră necesar, și la diabeticii cu greutate apropiată de cea ideală și mai ales atunci cînd diabeticul respectiv a fost cîndva obez. Desigur, atunci cînd cu ajutorul biguanidelor nu se obțin valori ale glicemiei și ale glicozuriei apropiate de cele normale și o greutate apropiată de cea ideală, se asociază sulfamide antidiabetice, iar lipsa de eficacitate a unei asemenea terapii obligă la introducerea insulinei.

Derivații de biguanidă sînt indicați și la diabeticii decompensați, a căror boală a fost tratată anterior cu rezultate bune cu sulfamide antidiabetice, la care agravarea diabetului este atribuită unei eventuale rezistențe secundare la sulfoniluree.

În unele cazuri de diabet zaharat instabil, asocierea biguanidelor la insulinoterapie poate permite obținerea echilibrului diabetului zaharat. Insulinorezistența primară imunologică poate beneficia de aportul derivaților de biguanidă, care — așa după cum am subliniat anterior — ar fi posibil să neutralizeze anticorpii antiinsulinici.

În ceea ce privește diabetul zaharat al tinerilor, cînd boala s-a manifestat înainte de 20 de ani, rareori derivații de biguanidă ar fi posibil să permită scăderea dozei de insulină și a numărului de injecții zilnice. O asemenea

Scanned with OKEN Scanner

atitudine este logică numai în condiţii de echilibru metabolic perfect, altfel biguanidele sînt inutile, bolnavul fiind expus în plus efectelor secundare.

Contraindicaţii. În general, sînt aceleaşi ca şi pentru sulfamidele antidiabetice, respectiv : coma diabetică, cetoza diabetică, diabetul zaharat de tip juvenil (diabetul copiilor, al adolescenţilor), unele forme de diabet ale adultului şi ale bătrînului, insuficienţa renală şi hepatică, sarcina.

Starea de cetoză, constatată cu ocazia depistării diabetului zaharat sau instalată în urma nerespectării regimului, apărută după o boală infecţioasă, nu constituie întotdeauna o contraindicaţie definitivă pentru derivaţii de biguanidă, întrucît după insulinoterapia iniţială şi echilibrarea diabetului, derivaţii de biguanidă pot fi utili.

Insuficienţa renală trebuie să constituie o contraindicaţie particulară în cazul fenforminei, din cauza riscului de creştere a lactacidemiei şi a instalării comei acidozice lactice.

Angiopatia şi neuropatia diabetică sînt considerate că nu reprezintă contraindicaţii pentru biguanide, dar problema de a şti în ce măsură întrebuinţarea lor terapeutică este susceptibilă de a diminua incidenţa complicaţiilor degenerative nu poate fi considerată, deocamdată, ca rezolvată.

Tehnica tratamentului

În ceea ce priveşte posologia derivaţilor de biguanidă, iniţial s-a folosit o doză de atac, de ex. 3 g de metformină (*Meguan*) pe zi, în primele 1—2 zile, şi apoi doza s-a scăzut progresiv, pînă la doza de întreţinere. Acest fel de a proceda este justificat, prin obţinerea unui rezultat pozitiv, într-un timp mai scurt, dar creşte frecvenţa efectelor secundare, mai ales digestive, ceea ce poate determina renunţarea la un asemenea tratament, cu toate că ar fi eficient.

Cei mai mulţi autori sînt partizanii unor doze progresive de derivaţi de biguanidă şi aceasta este şi opinia noastră, încă de la începutul folosirii metforminei *(Meguan)*. Dacă glicemia este sub 200 mg%, se administrează metformină *(Meguan)* 1 g/zi, iar dacă este mai mare de 200 mg%, se administrează 1,5—2 g/zi. Doza iniţială este în raport cu nivelul glicemiei pe nemîncate şi glicozuriei de 24 de ore, după ce s-a constatat că regimul alimentar singur nu este suficient. Dacă glicemia pe nemîncate este sub 200 mg% şi glicozuria de 24 de ore sub 20 g, se începe cu 1—1,5 g metformină *(Meguan)* sau cu 100 mg fenformină sau 100 mg buformină. Dacă glicemia pe nemîncate este peste 200 mg%, iar glicozuria de 24 de ore de 20—30 g, se începe cu o doză de 2 g de metformină *(Meguan)* sau cu 150 mg fenformină sau cu 200 mg buformină (Buformin retard).

Controlul glicemiei şi al glicozuriei în zilele următoare va indica, dacă doza trebuie scăzută, menţinută sau crescută. Fiecare din derivaţii de biguanidă are o doză maximă, care este de 200 mg pentru fenformină, de 3 g pentru metformină *(Meguan)* şi de 300—400 mg pentru buformină ; nu există nici o justificare ca această doză să fie depăşită, deoarece nu se obţine un rezultat mai bun.

În ceea ce priveşte doza de întreţinere, aceasta este de obicei de 100—150 mg pentru fenformină, de 1—1,5 g pentru metformină *(Meguan)*

Scanned with OKEN Scanner

și de 100—200 mg pentru buformină. În unele cazuri, este nevoie de o doză mai mare, de ex., pentru metformină *(Meguan)*, chiar 2—3 g pentru 24 de ore, doză pe care am avut impresia că unii medici o evită, poate de teama — într-un fel justificată — a efectelor secundare gastrointestinale. Uneori, numai dozele maxime sînt eficiente, fără a fi însoțite de efecte secundare, ceea ce obligă să se încerce doza maximă, înainte de a declara că biguanidele sînt ineficiente.

Efectul biguanidelor trebuie așteptat cîteva zile (3—5), cu excepția cazurilor cînd administrînd doza corespunzătoare, chiar pe cea maximă, diabetul se dezechilibrează în mod evident și rapid (în 1—2 zile), crește glicemia și glicozuria și apare chiar cetoza, situație în care trebuie să se recurgă de urgență la insulinoterapie. În ceea ce privește momentul administrării derivaților de biguanidă, în raport cu ingerarea alimentelor, există un acord unanim ca ele să fie administrate în timpul sau imediat după masă.

Ritmul de administrare zilnic al derivaților de biguanidă este indicat de timpul de înjumătățire redat în tabelul VIII. Astfel, metformina *(Meguan)*, în cazul unei doze de 1,5 g (3 comprimate) pe zi, se administrează din 8 în 8 ore, după mesele principale, în timp ce fenformina, cînd sînt necesare 3 comprimate, se administrează 2 comprimate dimineața și 1 comprimat seara.

Epuizarea secundară a efectului biguanidelor a fost apreciată că apare în 3% din cazuri, dar sînt încă multe motive ca această afirmație să fie pusă la îndoială și mai sînt necesare studii suplimentare.

TABELUL VIII

Antibiotice orale din grupa derivaților de biguanidă

Denumirea chimică	D.C.I.	Denumirea comercială	Timp de înjumătățire în ore	Doza de întreținere pe 24 ore
Feniletil-biguanida	Fenformina	Dibophen, Dibophen retard, Dibotin, D.B.I., Insoral, Dipar, Glucopostin, Dibein, Prodiaban, Biquanil	12	100—150 mg
Dimetilbiguanida	Metformina	*Meguan* *, Glucophage, Diabex	6—8	1—1,5 g
— retard		Glucophage retard	12	
Butilbiguanida	Buformina	Silubin, Buformin	8	100—200 mg
— retard		Silubin retard, Buformin retard **	12	

* Fabricat în țara noastră.
** Importat în țara noastră.

Reacții adverse

Tulburările digestive ocupă primul loc și se manifestă ca : anorexie, gust metalic în gură, uscăciunea mucoasei bucale, greață, vărsături, dureri epigastrice, balonări, diaree, mult mai rar constipație, alteori pirozis. Aceste

Scanned with OKEN Scanner

efecte secundare de multe ori diminuă sau dispar, după cîteva zile de tratament, mai ales dacă se micşorează doza. Asemenea fenomene apar mai des după metformină. Asocierea unor preparate de fermenţi pancreatici *(Triferment*, Festal), la terapia cu metformină *(Meguan)*, se pare că a scăzut frecvenţa tulburărilor digestive. Preparatele retard prezentate ca drajeuri au o toleranţă digestivă mult mai bună. Astfel, buformina, sub formă retard (Silubin retard) este extrem de rar însoţită de efecte secundare digestive. De asemenea, derivaţii de biguanidă prezentaţi sub formă de capsule sînt mult mai bine suportaţi digestiv, dezintegrîndu-se în timp la nivelul intestinului.

Alte efecte secundare, ca : slăbirea fizică, indispoziţia, pierderea uşoară în greutate, pot să apară la 1—2 luni după tratament, în timp ce glicemia şi glicozuria sînt în limite normale. În asemenea cazuri, reintroducerea insulinei în doza necesară modifică fundamental starea generală a bolnavului.

După derivaţii de biguanidă nu s-au semnalat leziuni hepatice, renale sau ale sistemului hematologic.

Hipoglicemia după biguanide este extrem de rară. *Berger* aminteşte un caz, care după ingestia de 1,5 g fenformină, în scop de suicid, a prezentat comă hipoglicemică (glicemia = 12 mg%) şi acidoză. Foarte mulţi autori consideră că biguanidele nu determină hipoglicemie, cînd sînt administrate în doze terapeutice. La cei 1 320 de bolnavi din evidenţa noastră, care primesc derivaţi de biguanidă, unii din aceştia de peste 15 ani, nu am constatat niciodată hipoglicemie.

Se relatează cazul unui bolnav, care a luat 25 g de metformină, în scop de suicid, fără să prezinte hipoglicemie. O altă bolnavă a luat 850 mg de fenformină şi la 7 ore glicemia era de 126 mg%.

Acidoza lactică este efectul secundar cel mai grav al tratamentului cu biguanide. Ea poate să apară, uneori, mai ales după tratamentul cu fenformină, cînd se constată o creştere moderată a lactatului din sînge şi raportul lactat/piruvat este mult crescut. Metabolizarea lactatului exogen nu este inhibată de biguanide. Se aminteşte şi buformina, ca biguanidă capabilă să determine apariţia acidozei lactice, dar alţi autori nu fac o asemenea referire. După metformină *(Meguan)*, nu s-au observat cazuri de acidoză lactică.

Acidoza lactică rezultă din acumularea lactaţilor, atunci cînd eliminarea renală este deficientă. Din această cauză, mai ales folosirea fenforminei trebuie precedată de o investigaţie atentă a capacităţii funcţionale a rinichiului. De asemenea, apariţia unei acidoze lactice după fenformină este favorizată de existenţa unei stări patologice concomitente : o afecţiune acută anoxemiantă sau toxică, însoţită de şoc cum ar fi infarctul miocardic, infarctul mezenteric, septicemia cu Escherichia coli, ingestia de alcool, atingerea hepatică severă, adenocancerul de pancreas cu metastaze, intoxicaţia cloroformică, administrarea unui produs de contrast iodat.

Acidoza lactică se instalează de obicei rapid, fără un sindrom prodromal, dar alteori se poate dezvolta insidios prin manifestări digestive (anorexie, greţuri, dureri abdominale sub formă de crampe musculare, astenie marcată, distensie abdominală dureroasă), polipnee „sine materia", algii tora-

Scanned with OKEN Scanner

cice sau retrosternale (ce pot sugera insuficienţa coronariană), apatie, somnolenţă sau (dimpotrivă) agitaţie şi insomnie, mialgii de efort. Apariţia acestor simptome, la un diabetic tratat cu biguanide, trebuie să atragă atenţia să se întrerupă medicaţia. Ionograma pune în evidenţă „golul anionic", diferenţa între suma celor doi principali cationi (Na^+ şi K^+) şi aceea a celor trei principali anioni (Cl^-, CO_3^- şi proteine). Acest „gol" este umplut îndeosebi de ionul lactat, care de la 1 mEq/l poate creşte peste 7 mEq/l (în cazurile lui *Azerad* a variat între 17—43 mEq/l) ; raportul lactat/piruvat este mult crescut.

Bertram citează 29 de cazuri de acidoză lactică decompensată, dintre care la 22 evoluţia a fost rapid mortală. Dozele administrate au fost cele obişnuite, nedepăşind 150 mg de fenformină decît în trei cazuri, în 11 cazuri a fost de 100 mg, în două cazuri de 75 mg şi în trei cazuri de 10 mg. Durata tratamentului cu fenformină a fost de la cîteva zile la 6 luni. *Azerad* şi colab. au prezentat 7 cazuri cu acidoză lactică după fenformină, care toate au decedat.

Ingestia de alcool poate declanşa o stare de rău tranzitorie cu greţuri şi lipotimii sau să declanşeze instalarea stării de comă metabolică prin acidoză lactică. La prima vedere, acidoza lactică diferă puţin de coma cetoacidozică, dar glicemia este de obicei normală sau nu depăşeşte 160 mg%, glicozuria şi cetonuria sînt absente. Coma acidozei lactice se caracterizează prin torpoare, respiraţie acidotică, hipotensiune, hipotermie şi anurie, simptomatologie care nu este justificată de cetoacidoză. Rezerva alcalină este mult scăzută şi *p*H-ul cel mai adesea este scăzut.

Acidoza lactică este evitabilă, iar cînd se instalează, recunoaşterea precoce asigură tratamentului maximum de eficienţă.

Tratamentul acidozei lactice constă în :

— suprimarea definitivă a administrării fenforminei ;

— administrarea de bicarbonat de sodiu ; în caz de eşec al corectării acidozei metabolice sau de oligurie gravă, este necesară hemodializă renală ;

— pentru combaterea colapsului cardiovascular se administrează : corticoizi, plasmă, sînge ; nu se face apel la vasopresoare, decît atunci cînd este contraindicată medicaţia amintită mai sus ;

— se face corecţia anoxiei celulare prin oxigenoterapie şi respiraţie asistată. A fost folosit albastrul de metilen în perfuzie (5 mg/kilocorp), pentru a încerca reducerea NADH în NAD ;

— insulina va fi folosită, chiar în absenţa hiperglicemiei, pentru a favoriza restabilirea metabolismului celular normal.

Profilaxia acidozei lactice prin fenformină constă în a nu se administra acest derivat de biguanidă la bătrîni, la cei cu nefropatie, cu hepatopatie, insuficienţă respiratorie, în plus suprimarea imediată a fenforminei, la apariţia semnelor clinice suspecte, cînd se va doza şi lactacidemia.

Am considerat util să insistăm asupra aspectelor legate de acidoza lactică, indusă în primul rînd de fenformină, deoarece aceasta fiind mai puţin cunoscută, există riscul de a fi ignorată, mai ales în faza prodromală, crescînd astfel gravitatea prognosticului, şi aşa destul de grav.

Scanned with OKEN Scanner

Problema utilității antidiabeticelor orale în tratamentul de lungă durată al diabetului zaharat rămîne deschisă. Se pune astăzi întrebarea dacă pe termen lung aceste preparate au sau nu vreo eficacitate. Credem că se poate răspunde prin da sau nu la această întrebare, numai după un studiu efectuat după o metodologie unitară și numai la diabeticii care respectă regimul alimentar corect și adecvat. În plus, se discută în ce măsură preparatele orale antidiabetice de tip sulfoniluree și biguanidă, eventual în tratament intermitent, ar fi capabile să prevină sau să întîrzie instalarea stadiului clinic al diabetului zaharat.

Sîntem de acord cu afirmația „nu există nici o dovadă că tratamentul profilactic cu antidiabetice orale al cazurilor de diabet zaharat asimptomatic al adultului restabilește toleranța la glucoză pînă la normal și nici că ele singure împiedică instalarea stadiului clinic", și continuăm să recomandăm tuturor celor cu risc diabetic crescut, cu diabet zaharat latent sau biochimic, evitarea obezității, exerciții fizice, evitarea alimentelor prea bogate în glucide și a condițiilor stressante.

Preparate de derivați de biguanidă

Metformina sau dimetilbiguanida (*Meguan*, Glucophage, Diabex).
Formulă : N,N-dimetilbiguanidă hidroclorică (fig. 11).

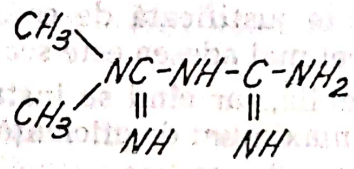


Fig. 11. — Formula dimetilbiguanidei (*Meguan*).

Proprietăți fizico-chimice : pulbere cristalină de culoare albă cu gust amar, punct de topire 223—227 °C, solubilă în apă, greu solubilă în alcool.

Metabolism. Absorbția, răspîndirea în organism și eliminarea metforminei au fost urmărite la animale de laborator (șoarece), cu ajutorul moleculelor marcate, utilizîndu-se clorhidratul de N,N-dimetilguanilguanidină ^{14}C-2,4. S-a dovedit că, după o slabă difuziune în întreg organismul, acesta se concentrează în peretele intestinal și în glandele salivare, indiferent de calea de administrare. Metformina nu este metabolizată în ficat, ci se elimină sub formă activă în mod predominant pe cale renală și o parte prin materiile fecale. Nu se concentrează în ficat sau în rinichi. Metformina marcată radioactiv, în administrare orală în doză de 300 mg, se elimină 62% nemodificată prin urină, în 24 de ore.

Timpul de înjumătățire este de 6—8 ore. Acțiunea începe la 2—3 ore după administrare ; durata de acțiune este de 6—12 ore.

Mod de acțiune. Metformina este normoglicemiantă, exercitîndu-și această acțiune printr-un mecanism diferit de cel al sulfamidelor antidiabetice, întrucît acțiunea ei are loc și în lipsa pancreasului endocrin, ca în diabetul zaharat prin pancreatectomie sau în cel obținut cu alloxan. Acțiunea asupra hiperglicemiei s-ar datora : scăderii absorbției glucozei la ni-

Scanned with OKEN Scanner

velul intestinului, creşterii utilizării glucozei de către ţesuturi şi inhibării gliconeogenezei. Ar avea acţiune şi la nivel celular, blocînd citocromul C.

Metformina, ca şi alţi derivaţi de biguanidă, are o acţiune anorexiantă, căreia i se atribuie un rol favorizant în respectarea regimului alimentar. Are acţiune antilipidogenă şi fibrinolitică. Se afirmă că determină malabsorbţia vitaminei B_{12}.

În doze obişnuite, nu provoacă hipoglicemie la omul sănătos şi nici la diabetic. Acţiunea antidiabetică se manifestă la 2—3 zile după administrarea medicamentului. Rezultatele, după testul de încărcare orală cu o doză unică (3 g), care să permită aprecierea eficienţei metforminei, nu sînt concludente.

Indicaţii : diabetul zaharat clinic al adultului (apărut după vîrsta de 30—40 de ani), de obicei asociat cu obezitate, la care regimul alimentar corect prescris şi urmat nu este capabil să asigure un foarte bun echilibru metabolic ; diabetul zaharat clinic al adultului, la care un derivat de sulfoniluree în monoterapie nu realizează un foarte bun echilibru metabolic ; unele cazuri de diabet zaharat clinic, tratat cu insulină, pentru a încerca să se scadă numărul injecţiilor.

Contraindicaţii : cetoza diabetică, coma diabetică, diabetul zaharat al copilului, al adolescentului (cînd nu este util nici ca tratament asociat), diabetul zaharat de tip juvenil, afecţiuni renale şi hepatice grave acute sau cronice, sarcina, infecţii febrile, intervenţii chirurgicale, insuficienţă cardiacă, insuficienţă respiratorie, stări care antrenează hipoxie, stare generală alterată, etilism cronic. Metformina nu reprezintă o contraindicaţie definitivă la un diabetic, care a făcut o cetoză diabetică, din cauza indisciplinei bolnavului sau a unei boli intercurente. După dispariţia stării de cetoză, prin regim alimentar şi insulină, metformina poate fi capabilă în monoterapie sau în terapie asociată să asigure compensarea diabetului.

Mod de administrare. La bolnavii de diabet zaharat clinic a căror boală a debutat clinic după vîrsta de 30—40 de ani şi la care regimul alimentar singur nu este capabil să realizeze echilibrarea metabolică, se începe cu o doză de 1—1,5 g pe zi (2—3 comprimate de 0,5 g/zi) ; dacă este nevoie doza este crescută pînă la 3 g/zi. Se stabileşte apoi doza de întreţinere, care de obicei este de 1—1,5 g/zi ; uneori, este necesară doza maximă. Depăşirea dozei de 3 g/zi nu are nici o indicaţie, deoarece nu se va obţine un rezultat mai bun. Recomandăm insistent să se înceapă tratamentul cu metformină (*Meguan*) cu doze progresive şi nu cu doza maximă, deoarece în acest mod vom reuşi să se evite frecvenţa efectelor secundare digestive. Comprimatele de metformină (*Meguan*) necesare se divid în 3 prize zilnice şi se iau în timpul mesei sau imediat după masă. Cînd se administrează un preparat retard (de ex., Glucophage retard), doza zilnică este repartizată în două prize : 1—2 comprimate dimineaţa şi 1 comprimat seara. Cînd terapia cu metformină (*Meguan*) singură nu este capabilă să asigure un echilibru metabolic corespunzător, asocierea unei sulfamide hipoglicemiante poate face posibilă compensarea diabetului ; alteori, metformina (*Meguan*) este capabilă să permită scăderea numărului de injecţii şi a dozei de insulină zilnică.

Reacţii adverse : mai ales tulburări digestive (scăderea apetitului, greaţă, dureri epigastrice, vărsături, diaree sau constipaţie) ; urticarie şi cefalee,

Scanned with OKEN Scanner

mai rar. Acestea determină de multe ori scăderea dozei şi asocierea de enzime pancreatice (*Triferment*, Festal). Dacă fenomenele digestive se menţin, se renunţă la metformină.

Prezentare. Metformina fabricată în ţara noastră (*Meguan*) *, se prezintă sub formă de comprimate de 0,500 g, în flacoane de 50 de comprimate. Păstrare : ferit de căldură şi umiditate.

Un alt preparat de dimetilbiguanidă, şi anume cloro-4-fenoxiacetat-N, N-dimetilbiguanidă (Glucinan) este prezentat sub formă de comprimate a 250 mg, doza de întreţinere fiind de obicei de 500 mg/zi.

Fenformina sau **feniletilbiguanida** (Dibophen, Dipar, DBI, Dibotin, Insoral, Glucopostin, Dibein, Prodiaban, Biquanil).

Formulă : clorhidrat de 1-(2-feniletil)-biguanidă (fig. 12).

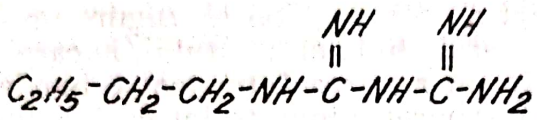


Fig. 12. — **Formula feniletilbiguanidei.**

Proprietăţi fizico-chimice : substanţă albă, cristalină, hidrosolubilă.

Metabolism. Este parţial metabolizată, parţial eliminată nemodificată prin urină. Se elimină ca N-p-hidroxi-feniletil-biguanidă.

Modul de acţiune este acelaşi ca al dimetilbiguanidei.

Indicaţiile sînt aceleaşi ca la toţi derivaţii de dimetilbiguanidă.

Contraindicaţiile sînt aceleaşi ca la dimetilbiguanidă, cu subliniere specială pentru leziunile renale, care trebuie atent cercetate, inclusiv prin clearance-ul la creatinină, pentru a evita acidoza lactică.

Mod de administrare. Cînd se folosesc comprimate de 25 mg, doza zilnică este de 75—150 mg. Depăşirea dozei poate determina apariţia fenomenelor secundare. De preferat să se înceapă cu o doză de 25 mg şi să se mărească treptat, dacă este necesar. Doza zilnică este fracţionată în 2—3 prize.

Folosirea de preparate retard (de ex. : Dibophen retard), în timpul meselor sau după mese, prezentate sub formă de drajeuri, comprimate sau capsule de 50 mg, dată fiind dezintegrarea în timp, are avantajul administrării unei singure doze, iar dacă este necesară o a doua doză, aceasta se administrează după 12 ore. Doza maximă recomandată este de 200 mg/zi ; nu se aşteaptă un rezultat mai bun de la o doză mai mare de 200 mg/zi, doză care nu trebuie depăşită.

În cazurile de diabet zaharat, care au fost echilibrate cu insulină şi în cazul cînd sînt indicii că fenformina ar fi eficientă, se procedează în mod diferenţiat, în raport cu cantitatea de insulină, care se administrează anterior. La bolnavii cu diabet zaharat, la care se folosea o cantitate de insulină sub 20 U.I./zi, introducerea fenforminei (2—3 comprimate) se poate face, suspendînd întreaga cantitate de insulină şi urmărind atent bolnavii clinic

* Producător : I.M.B. (R. S. România, Bucureşti).

și biologic în spital. La acei bolnavi, care primeau o doză de insulină mai mare de 32 U.I./zi, de ex., insulină cu acțiune prelungită (20 U.I. dimineața + 12 U.I. seara), se înlocuiește doza de seara cu 50 mg fenformină, se urmărește timp de 4—6 zile, care este eficiența fenforminei, iar dacă aceasta este bună, este posibilă scăderea dozei de dimineață la 12 U.I. și adăugare a 100 mg fenformină. Controlul biologic din următoarele 4—6 zile indică, dacă este posibil să se continue acest tratament, dacă este posibil să se renunțe complet la insulină sau dacă acest tratament este nesatisfăcător.

Reacții adverse. Rareori, apar tulburări gastrointestinale (gust metalic, greață, vărsături, dureri abdominale, astenie, somnolență), care cedează la scăderea dozei sau la suspendarea tratamentului. Dacă diareea continuă la 8—10 ore de la întreruperea administrării de fenformină, se vor căuta alte cauze. În plus, este posibilă apariția unei astenii tranzitorii. Din cauza acidozei lactice, care a fost amintită, există acord pentru scoaterea fenforminei din terapeutică. Atenție la cei cu leziuni renale și hepatice severe.

Prezentare. Medicamentul este prezentat sub formă de : tablete de 25 mg (Dibophen) [1], tablete retard de 50 mg (Dibophen retard [1], Glucopostin [3]), fiole de 50 mg (Dibotin retard), drajeuri retard de 50 mg (Dipar) [2], comprimate de 100 mg (Insoral).

Buformina sau **butilbiguanida** (Silubin, Buformin, Silubin retard, Buformin-retard).

Formulă : 1-butilbiguanidă (fig. 13).

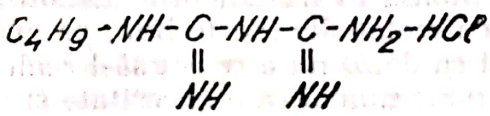


Fig. 13. — Formula butilbiguanidei.

Proprietăți fizico-chimice : greutate moleculară 193,7, punct de topire 174 °C.

Mod de acțiune. Acțiunea normoglicemiantă se exercită, în general, prin același mecanism, ca și al celorlalți derivați de biguanidă. Se resoarbe rapid și aproape complet. La 2 ore de la administrare orală de butilbiguanidă radioactivă, mai mult de jumătate din substanța administrată a dispărut din tubul gastrointestinal. După 24 de ore se elimină prin urină, nemetabolizată 80—90% din substanța administrată oral, iar prin scaun 10—20%. Cu preparatul retard, se menține un nivel sanguin constant cel puțin 14 ore.

Indicațiile și *contraindicațiile* sînt aceleași ca ale celorlalți derivați de biguanidă.

Reacții adverse. Buformina este foarte bine suportată din punct de vedere digestiv și nu produce, de obicei, acidoză lactică.

---

[1] Producător : POLFA (Polonia).
[2] Producător : HOECHST (R. F. Germania).
[3] Producător : BOEHRINGER, Mannheim (R. F. Germania).

Scanned with OKEN Scanner

Mod de administrare. Doza zilnică trebuie adaptată de la caz la caz. În situaţia unei hiperglicemii, care depăşeşte 200 mg %, cu o glicozurie de 20—30 g/24 de ore, se recomandă să se înceapă cu 3 drajeuri dintr-un preparat retard (Buformin-retard, Silubin-retard), 2 dimineaţa şi 1 seara, care vor fi luate în timpul sau după mese. Doza se adaptează apoi, în raport cu rezultatele obţinute, pînă la stabilirea dozei de întreţinere, care de obicei nu depăşeşte 2 drajeuri/zi (1 dimineaţa şi 1 seara). În cazuri mai uşoare, este suficient 1 singur drajeu dimineaţa.

Prezentare. Preparatul retard (Silubin retard) * este prezentat sub formă de drajeuri de 100 mg, iar preparatul obişnuit (Silubin) * sub formă de drajeuri de 50 mg. Tosilatul de butilbiguanidă se prezintă sub formă de comprimate (Buformin retard) ** se prezintă sub formă de comprimate, fiecare comprimat conţine 170 mg, ceea ce corespunde la 100 mg de clorhidrat de butilbiguanidă.

•

După prezentarea celor trei categorii de derivaţi de biguanidă, se pune întrebarea, care din aceste preparate este de preferat ? Răspunsul nostru categoric este : atunci cînd derivaţii de biguanidă sînt necesari, noi preferăm un preparat retard de butilbiguanidă.

ASOCIEREA ANTIDIABETICELOR ÎN TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT

Asocierea medicamentoasă în tratamentul diabetului zaharat urmăreşte obţinerea unui echilibru metabolic foarte bun, pe care monoterapia corect aplicată (ca preparat şi ca doză) nu a reuşit să-l realizeze. Astfel, asocierea medicamentoasă se impune numai ca o necesitate şi nu ca o posibilitate de tratament prin ea însăşi, care să facă impresia bolnavului că face un tratament mai complex şi deci îşi poate permite indisciplina alimentară.

Dealtfel, am dori să subliniem că sîntem partizanii unui tratament medicamentos cît mai simplu, dacă un asemenea tratament este eficace, şi care are cele mai multe şanse de a fi respectat. Uneori, tratamentul medicamentos asociat poate aduce avantaje importante şi nu trebuie renunţat la el, înainte de a fi folosit în modul cel mai corect posibil.

Asocierea medicamentoasă poate să fie făcută între preparatele antidiabetice orale (o sulfamidă antidiabetică + un derivat de biguanidă) sau între insulină şi un preparat de biguanidă.

Asocierea preparatelor orale antidiabetice este hotărîtă, atunci cînd cu monoterapia orală, aplicată corect şi respectată, nu se obţin rezultate foarte bune. Terapia combinată a preparatelor antidiabetice orale permite echilibrarea unor cazuri de diabet zaharat, care au prezentat o rezistenţă primară sau secundară la monoterapie. Există produse în care sînt asociate două preparate orale, aşa cum se poate observa în tabelul IX.

---

* Producător : GRÜNENTHAL (R. F. Germania).

** Producător : VEB ARZNEIMITTELWERK, DRESDEN (R. D. Germană) ; se importă în ţara noastră.

TABELUL IX

Asocieri medicamentoase de preparate antidiabetice orale (după Deuil, completat)

D.C.I. și cantitatea pe comprimat	Denumirea comercială
Metformină (dimetilbiguanidă) 400 mg+tolbutamidă 125 mg	Glucosulfa
Clorpropamidă 125 mg+metformină 250 mg+metformină retard 250 mg	Diabiphage
Clorpropamidă 125 mg+fenformină (feniletilbiguanidă) 30 mg	Bidiabe
2-Benzolsulfonamido-5-metoxipirimidinatrium (Redul) 1 g+ +buformină (butilbiguanidă) 100 mg	Redul plus
Clorpropamidă 125 mg+metformină 500 mg	Diabiformin

Cînd se apelează la terapia asociată, se aleg cele mai eficiente preparate de sulfamidă antidiabetică și derivat de biguanidă, care dau cele mai puține efecte secundare.

Dacă tratamentul cu o sulfamidă antidiabetică nu permite obținerea unui echilibru foarte bun, se asociază în doze crescînde un preparat de biguanidă.

De exemplu, unui diabetic care ia 3 g de tolbutamidă/zi, în trei prize și care are o glicozurie de 10 g/24 de ore, i se adaugă progresiv buformină (Buformin-retard), pînă la doza maximă de 300 mg/24 de ore. Unui diabetic, care se tratează cu metformină (*Meguan*) și care nu suportă mai mult de 1,5 g/zi, rămînînd cu o glicozurie de 10 g/24 de ore, i se adaugă o sulfamidă antidiabetică. Dacă este suportată doza maximă de biguanidă, se încearcă întîi aceasta și numai dacă este necesar se adaugă o sulfamidă hipoglicemiantă.

Asocierea sulfamidelor antidiabetice cu derivații de biguanidă, pe lîngă o acțiune antidiabetică mai eficace, are și avantajul unor efecte secundare mai reduse, deoarece dozele necesare sînt mai mici.

Dacă terapia orală asociată nu permite obținerea echilibrării diabetului, este necesar să se apeleze la insulinoterapie. Dorim să subliniem, că insulinoterapia nu trebuie prea mult amînată, menținînd diabetul dezechilibrat, în timp ce se încearcă săptămîni și luni tot felul de combinații de tratament oral, care se dovedește ineficace. Se justifică asocierea medicamentelor din cele două grupuri diferite de antidiabetice, pentru faptul că acțiunea lor este sinergică, sulfamidele hipoglicemiante determinînd secreția de insulină, iar biguanidele favorizînd acțiunea insulinei secretate, crescînd clearance-ul vascular al insulinei.

La bătrîni, se recomandă mai ales o terapie combinată, așteptînd de la sulfamidele antidiabetice o creștere a producției proprii de insulină, ceea ce permite și doze mai mici de derivați de biguanidă.

Se sistematizează astfel avantajele și dezavantajele terapiei orale asociate (sulfamide antidiabetice+biguanide).

Avantaje : mecanism de acțiune antidiabetic diferit, obținerea unui efect mai puternic decît cu monoterapie, posibilitate mai frecventă de a înlocui insulina, reducerea dozei de biguanide determină eventual dispariția efectelor secundare mai ales gastrointestinale, obținerea scăderii greutății corporale.

Scanned with OKEN Scanner

Dezavantaje : administrarea a două preparate este uneori mai greoaie, cumularea (rară) a efectelor secundare.

Asocierea preparatelor orale antidiabetice cu insulina este încă subiect de discuţie, în ceea ce priveşte modul cum trebuie făcută.

În primul rînd, se pune întrebarea dacă la insulinoterapie se pot asocia atît sulfamide antidiabetice, cît şi derivaţi de biguanidă. Cei mai mulţi autori, aşa cum facem şi noi, asociază la insulină numai derivaţi de biguanidă. Asocierea insulină+biguanidă este admisă, numai dacă în acest mod se asigură un echilibru metabolic foarte bun şi în mod excepţional cînd din cauza unor condiţii sociale particulare, bolnavul nu-şi poate face mai multe injecţii de insulină pe zi.

Tehnicile în care se face această asociere sînt multiple. Oricare din ele ar fi folosită, controlul clinic şi biologic trebuie să evite apariţia cetozei şi mai ales a cetoacidozei cu comă diabetică. Din această cauză, asemenea tratamente se vor începe în timpul spitalizării.

Iată un exemplu : dacă un diabetic se tratează cu 20 U.I. insulină cu acţiune prelungită dimineaţa şi 10 U.I. insulină cu acţiune rapidă sau intermediară seara, avînd glicozuria de noapte absentă şi fără contraindicaţii pentru biguanide, se poate reduce doza de seară, înlocuindu-se cu un comprimat retard de buformină (Buformin-retard). Rezultatul controlului ulterior poate să indice că este capabilă să înlocuiască, în doză pînă la cea maxim admisă, numai insulina de seară sau toată insulina, sau că trebuie făcute tot două injecţii de insulină zilnic. Toate acestea le stabileşte medicul cu ajutorul măiestriei lui profesionale de a trata corect diabetul zaharat.

Asocierea medicamentoasă ridică o serie de probleme. Fiind un tratament mai complicat, în general nu poate fi aplicat unor bolnavi incapabili să înţeleagă rostul asocierilor şi nu este exclus ca uneori asemenea bolnavi, care nu colaborează, să renunţe la insulină, considerînd că tabletele sînt suficiente.

De asemenea, nu ar avea rost ca asocierea unor derivaţi de biguanidă, care antrenează efecte secundare digestive, să provoace anorexie la un diabetic şi aşa normo- sau uşor subponderal, să se creeze astfel posibilitatea instalării unei stări de denutriţie şi chiar hipoglicemie postinsulinică, din cauza ingerării unei insuficiente cantităţi de alimente.

Cea mai corectă atitudine terapeutică a diabetului zaharat, în toată complexitatea ei, o va stabili de fiecare dată medicul, ţinînd seama de particularităţile bolii şi ale bolnavului, pentru a cărui instruire trebuie făcut totdeauna ceva în plus, totdeauna mai mult.

BIBLIOGRAFIE

1. **Anghelescu Lucia, Băcanu S. Gh.** — Forme clinice particulare de reacţii hipoglicemice în tratamentul diabetului zaharat, Med. internă (Buc.), 1970, 22, 4, 481.
2. **Assan R.** — Les hypoglycemiants oraux, Gaz. méd. Fr., 1976, 83, 6, 529.
3. **Azérad E., Lubetzki J., Duprey J., Friedler D.** — L'acidose lactique chez les diabétiques, Presse méd., 1969, 77, 47, 1 705.
4. **Baciu I.** — Fiziologie, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1970.

Scanned with OKEN Scanner

5. **Băcanu S. Gh., Anghelescu Lucia, Drăgulescu I.** — Die perorale Behandlung der Zuckerkrankheit, Diabetes Mellitus, Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Viena, 1970.
6. **Băcanu S. Gh.** — Medicaţia antidiabetică, Centrala industrială de medicamente şi coloranţi, Bucureşti, 1972.
7. **Băcanu S. Gh.** — Gangrena diabetică, Ed. Facla, Timişoara, 1973.
8. **Berger W.** — Diabète sucré. Thérapeutique orale, Ars Med. (Liestal), 1968, 2 3, 8, 1 099.
9. **Bertrand C. M.** — Les hyperlactatémies pathologiques au cours des traitements par la phenformine, Presse méd., 1970, 7 8, 1, 13.
10. **Bicleşeanu Cornelia** — Cercetări enzimatice asupra acţiunii medicamentelor antidiabetice, Teză de doctorat, I.M.F. Cluj, 1969.
11. **Camerini-Dávalos R. A., Cole H. S.** — Vascular and neurological changes in early diabetes, Academic Press, New York-Londra, 1973.
12. **Dérot M., Rathery H., Rathery M.** — La place des biguanides dans le traitement du diabète, Thérapeutique, 1970, 4 6, 2, 167.
13. **Duprey J., Lubetzki J., Azérad E.** — Vers une meilleure approche de la fonction bêta-langerhansiene dans le diabète sucré, Presse méd., 1970, 7 8, 47, 2 057.
14. **Fabre J., Chatelanat F.** — Les néphropathies dans le diabète, Méd. et Hyg. (Genève), 1975, 3 3, 1 145, 626.
15. **Fajans S.** — What is diabetes? Definition, diagnosis and course. Med. Clin. N. Amer., 1971, 5 5, 793.
16. **Freychet P.** — Récepteurs de l'insuline, Med. et Hyg. (Genève), 1976, 3 4, 1 191, 594.
17. **Gajdos A.** — Quelques données nouvelles sur la biochimie de l'insuline, Presse méd., 1969, 7 7, 28, 1 007.
18. **Gligore V., Duma V., Lucaciu O., Boloşiu H.** — Cercetări privind incidenţa şi semnificaţia anticorpilor antiinsulinici în diabetul zaharat, Timişoara med., 1971, 1 6, 2.
19. Joslin's Diabetes Mellitus, ed. a XI-a, Lea & Febiger, Philadelphia, 1971.
20. **Laurence R. D.** — Clinical Pharmacology, Churchill Livingstone Londra, 1973.
21. **Lestradet H.** — Le diabète sucré: maladie ou syndrome? Nouv. Presse méd., 1972, 1, 38, 2 555.
22. **Leuenberger M. P.** — La rétinopathie diabétique: histoire naturelle, Méd. et Hyg. (Genève), 1977, 3 5, 1 404.
23. **Loubatières A.** — The discovery hypoglicemic sulfonamides and particularly of their action mechanism, III Capri Conference, Il Ponte, Milano, 1969.
24. **Malins J.** — Clinical Diabetes Mellitus, 1 vol., Eyre & Spottiswoode, Londra, 1968.
25. **Martin B. D., Assal Ph. J.** — La rétinopathie diabétique: le point de vue de l'interniste, Méd. et Hyg. (Genève), 1975, 3 3, 1 145, 631.
26. **Mehnert H.** — Ya-t-il une prophylaxie de l'angiopathie diabétique, Méd, et Hyg. (Genève), 1973, 3 1, 1 071, 1 378.
27. **Mincu I., Dumitrescu C., Pîrvulescu M.** — Boli de metabolism şi de nutriţie, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1969.
28. **Oakley W., Pyke D., Taylor K.** — Clinical diabetes and its biochemical basis, Alden Press, Oxford, 1968.
29. O.M.S. — Rapport téchnique nr. 310: Le diabète sucré, Genève, 1965.
30. **Oelz O., Froesch E.** — Insuline immunoréactive et activités insuliniques dans le sang humain, Méd. et Hyg. (Genève), 1970, 2 8, 931, 1 374.
31. **Pavel I.** — The priority of N.C. Paulescu in the discovery of insulin, Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1976.
32. **Păun R., Mincu I., Dumitrache S.** — Probleme actuale ale alimentaţiei din ţara noastră, a VIII-a Sesiune ştiinţifică a Academiei de Ştiinţe Medicale, Bucureşti, mai, 1977.
33. ******* — Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.
34. **Pyke D. A.** — The diagnosis of diabetes, Diab. Croat., 1975, 4, 177.

Scanned with OKEN Scanner

OBEZITATEA

DATE GENERALE

Obezitatea, boală de nutriție cu implicații metabolice, avînd caracter de extindere în masă în țările cu abundență de produse alimentare, reprezintă și pentru țara noastră o problemă de sănătate publică.

Apreciată ca frecvență a fi de 28,9% în mediul urban (*Mincu* și colab., 1973) și de 28,83% în mediul rural (*Mincu*, 1974), cifrele variază în funcție de o serie de factori, dintre care citățm : vîrsta, sexul, obiceiurile auimentare, gradul de efort fizic solicitat ed profesie și — mai ales — de criteriul folosit pentru a defini obezitatea.

În legătură cu acest din urmă fapt, de importanță capitală în aprecierea frecvenței obezității, studiile comparative efectuate, pentru a alege criteriul cel mai exact și cu utilitate practică, au ajuns la următoarele concluzii :

— tabelele de „greutate ideală" stabilite de companiile de asigurări supraestimează frecvența obezității ;

— măsurarea densității corporale sau a pliului cutanat sînt greoaie și nerepetitive ;

— între greutățile relative (raportul înălțime/greutate), cele mai corespunzătoare sînt cele care minimalizează efectul înălțimii de tipul : *indicele Quetelets* : $\frac{Gr}{l^2}$ sau *indicele ponderal* $\frac{\sqrt[3]{Gr}}{I}$, acesta din urmă fiind des greșit interpretat și folosit.

Se subliniază că indicele obținut prin raportarea greutății la puterea la pătrat a înălțimii, denumit mai corect „Indicele Masei Corporale" (IMC) este indicatorul cel mai bun al obezității.

Importanța care se acordă combaterii acestei afecțiuni este justificată prin complicațiile severe, invalidante, pe care excesul ponderal le produce în timp și care scad mult media de viață a obezului.

După *Apfelbaum*, gradul excesului ponderal influențează de o manieră progresiv crescîndă mortalitatea : la un exces în greutate de 10%, excesul

Scanned with OKEN Scanner

de mortalitate este de 8% ; la un exces ponderal de 90%, excesul de mortalitate creşte la 118%.

O statistică efectuată de *Metropolitan Life Insurance Company* în 1973, indică o mortalitate suplimentară de 4% pentru un surplus ponderal de 7,5—10 kg, faţă de 44% exces de mortalitate la un surplus ponderal de 25—30 kg.

Profilaxia şi mai ales tratamentul obezităţii reprezintă probleme extrem de importante, dar dificil de realizat, din mai multe motive :

— nu dispunem încă de date exacte, pe întreg teritoriul ţării, privind frecvenţa bolii, ceea ce ar permite analiza factorilor determinanţi şi luarea de măsuri diferenţiate ;

— metodele de educaţie sanitară nu sînt încă suficient de intense ;

— insuficienţa unor sortimente variate de alimente hipocalorice ;

— în ultimul rînd, şi poate cea mai importantă cauză, este cea care rezultă din existenţa, pe arena internaţională a unei medicaţii antiobezitate nemulţumitoare, bazate pe cunoştinţe insuficiente, în legătură cu mecanismele de producere ale acestei afecţiuni.

Mînuirea regimului alimentar şi, mai ales, aplicarea tratamentului medicamentos nu se pot face fără o cunoaştere a mecanismelor, care provoacă acumularea de trigliceride în exces la nivelul celulei grase.

PATOGENIE

Deşi s-au invocat şi încă se invocă diverşi factori, cu rol preponderent în etiopatogenia obezităţii, cheia problemei se situează în jurul bilanţului energetic al obezului.

În condiţii normale, *energia de aport alimentar* (Ea) este utilizată pentru nevoile metabolismului bazal şi pentru cheltuielile energetice suplimentare, solicitate de efortul muscular, ceea ce constituie *energia de consum* (Ec). În cursul metabolismului intermediar, o bună parte din energia conţinută în alimente este pierdută sub formă de căldură, restul fiind fixată sub forma legăturilor macroergice fosfatice, în cadrul fosforilării oxidative şi utilizată la nevoie. Formarea rezervelor de energie, sub formă de ATP este limitată de disponibilitatea de substrat (ADP). Tot ce este surplus de energie între energia de aport, pe de o parte, şi energia de consum pe de altă parte, este depus sub formă de trigliceride de depozit în adipocit. Mărimea acestei acumulări de energie este dependentă de :

— excesul energiei de aport ;

— un randament crescut al energiei utilizate pentru nevoile bazale ;

— o scădere a energiei cheltuite suplimentar prin efort fizic ;

— un metabolism modificat al adipocitului, în care predomină lipogeneza şi o creştere numerică a celulelor de depozit.

Fiecare din aceşti 4 factori ascund posibilităţi multiple de dereglare, unele cunoscute, altele mai puţin cunoscute, dar care este bine să fie identificate la fiecare caz de obezitate în parte. Cunoaşterea mai aprofundată a gradului de participare a fiecăruia din mecanismele mai sus menţionate

Scanned with OKEN Scanner

în producerea obezității ar îmbunătăți situația actuală a medicației antiobezitate, cînd atenția este îndreptată spre scăderea energiei de aport (regim alimentar restrictiv, medicație anorexigenă), cu vagi încercări de creștere a mobilizării lipidelor de depozit.

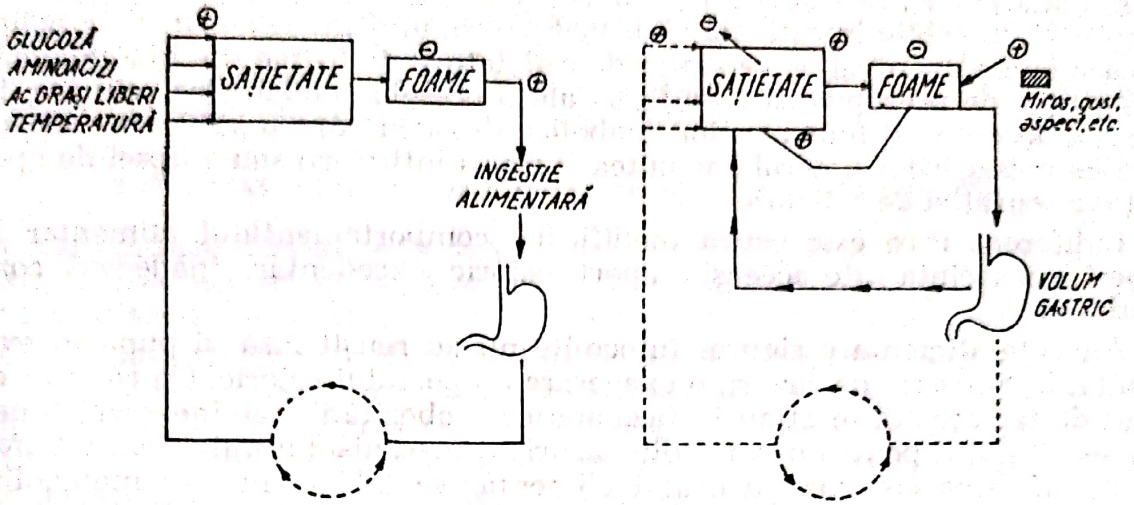


Fig. 14. — Principalele mecanisme de reglare a comportamentului alimentar (după *P. Aimez* și colab., 1973).

EXCESUL ENERGIEI DE APORT

În legătură cu acest factor, cel mai important, cel puțin în faza dinamică a obezității, studiul comportamentului alimentar al obezului ar putea aduce informații utile (fig. 14).

Comportamentul alimentar normal implică o reglare pe termen scurt (psihosenzorială), care determină volumul meselor, și o reglare pe termen lung (metabolică), care determină intervalul dintre mese. În reglarea psihosenzorială, excitații pornite de la nivelul receptorilor olfactivi, vizuali, gustativi și gastrici (distensia gastrică), determinate de proprietățile organoleptice ale alimentelor, stimulează celulele nucleului ventromedian al hipotalamusului (centrul sațietății) și determină apariția senzației de sațietate. De semnalat că, pe măsura consumării actului alimentar, excitațiile scad treptat în intensitate, schimbîndu-și sensul.

Într-unul din studiile efectuate de noi asupra sensibilității gustative la obezi, se demonstrează existența unei perturbări a acestui tip de reglare a apetitului, obezul dovedind o aviditate crescîndă pentru alimentele ingerate, pe măsura consumării actului alimentar.

Rolul factorilor psihosociali în determinismul unor forme de obezitate, se explică prin intervenția lor în același mecanism. Astfel, situații stresante, de derută afectivă, stări nevrotice etc., se pot manifesta sub forma unei dorințe continue și imperioase de a ingera alimente și prin dispariția senzației de sațietate. Unii autori, exagerînd desigur, asimilează obezitatea

Scanned with OKEN Scanner

fenomenului de adicție, afirmînd că adicția la alimente domină ca frecvență celelalte forme.

Reglarea metabolică are verigi multiple și deci posibilități multiple de a fi perturbată. Ea se realizează prin mesagerii umorali (concentrația glucozei, a acizilor grași liberi, a aminoacizilor), rezultanți ai proceselor de digestie și absorbție intestinală și ai metabolismului intermediar, care acționează la același nivel, al centrilor de saţietate și de foame din hipotalamus. Este ușor de presupus că modificări ale proceselor metabolice celulare, în sensul accentuării fenomenelor anabolice (lipogeneză), cu scăderea concentrației mesagerilor umorali, ar putea fi cauza întîrzierii sau a lipsei de apariție a senzației de saţietate.

Indiferent care este cauza modificării comportamentului alimentar la obezi, consecința este aceeași : aport caloric excedentar, inadecvat consumului.

Anchete alimentare riguros întocmite nu au reușit însă să pună în evidență, într-o serie de cazuri, o exagerare a aportului caloric. Cu rezerva că unii dintre aceștia se aflau în faza statică a obezității, rămîne suspiciunea că — cel puțin pentru o parte din cazuri — mecanismul unic sau adițional la modificarea comportamentului alimentar se află la nivelul metabolismului energetic celular. Această suspiciune se ridică și prin faptul că, la aceeași restricție calorică, unii obezi scad în greutate mai mult, alții mai puțin.

RANDAMENTUL DE UTILIZARE A ENERGIEI BAZALE

Al 2-lea factor incriminat în apariția obezității, căruia în ultimul timp i s-au rezervat studii ample și complexe, este energia pierdută sub formă de căldură. Definită inițial ca acțiune dinamică specifică a alimentelor, pierderea crescută de calorii sub formă de căldură, după un aport exagerat alimentar, este denumită mai corespunzător ca „efect termic“ al alimentelor. Dacă ingestia alimentară este urmată de efort fizic, se obține o dublare a efectului termic.

Deși se acceptă, de la studiile lui *Miller* și colab. (1967), că unele persoane pot compensa excesul de calorii prin creșterea termogenezei, mecanismul intim nu se cunoaște. Se pare că tiroida nu este implicată, dar există posibilitatea determinismului genetic al acestui proces *(W.P.T. James)*.

La prima vedere, diferența între normoponderali și obezi ar putea fi explicată prin acest comportament economicos al obezului, el funcționînd față de normal, cu un randament energetic mult mai bun. Analizînd însă în intimitatea lor procesele metabolice producătoare de energie, rezultă cît de complex și practic imposibil de depistat este locul exact al dereglării mecanismului de producere și de stocare a energiei în obezitate.

SCĂDEREA CONSUMULUI ENERGETIC DE EFORT

Creșterea efortului fizic, prin energia de contracție musculară, este o posibilitate, adevărat nu la îndemîna oricărui obez, de a dirija surplusul de energie. Am făcut mențiunea că acest mijloc nu poate fi utilizat în toate

Scanned with OKEN Scanner

formele de obezitate, deoarece în obezitățile mari și mai ales în cele complicate (complicații cardiovasculare, artroze ale membrelor inferioare) rolul efortului fizic este minim.

Un fapt teoretic, cu implicații practice însă, legat de efort, este creșterea apetitului în perioada care urmează sistării efortului fizic. Explicația constă în stimularea senzației de foame prin diminuarea mesagerilor metabolici (glucoză, acizi grași liberi), consumați în timpul activității musculare contractile. Acest fapt nu scade cu nimic din valoarea efortului fizic în cadrul complexului de măsuri terapeutice în obezitate.

MODIFICĂRI MORFOLOGICE ȘI FUNCȚIONALE ALE ADIPOCITULUI

Un ultim factor, implicat în acumularea de trigliceride în țesutul adipos, poate cel mai important după aportul alimentar, dar foarte probabil în legătură cu acesta, este morfologia și funcționalitatea țesutului gras.

Celula adipoasă, care a încetat de mult să mai fie socotită o simplă celulă de depozit, este sediul unui metabolism deosebit de intens. Depozitele de trigliceride din țesutul gras reprezintă rezultanta proceselor de lipogeneză și lipoliză, comandate de bilanțul energetic al organismului, prin intermediul a o serie de factori metabolici și hormonali (fig. 15).

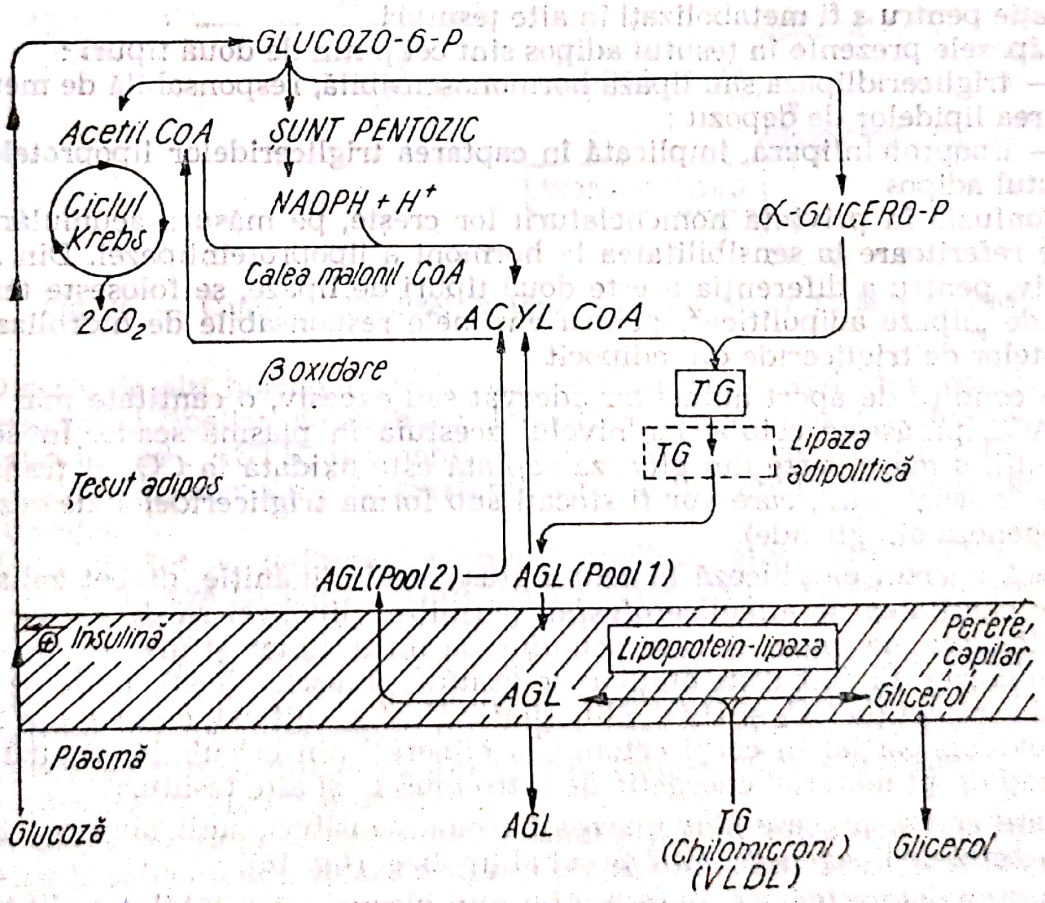


Fig. 15. — Metabolismul țesutului adipos (după *P. Mayes*, 1963).

Raportul dintre procesele de lipogeneză şi lipoliză determină mărimea pool-ului de acizi graşi liberi (AGL) din ţesutul adipos, care — la rîndul lui — determină nivelul AGL plasmatic. Deoarece concentraţia AGL are o influenţă marcată asupra metabolismului altor ţesuturi, în special al ficatului şi al muşchiului, factorii care intervin în reglarea metabolismului AGL în ţesutul adipos vor acţiona indirect şi asupra acestor ţesuturi.

Sinteza trigliceridelor în ţesutul adipos se face plecînd de la acetil-CoA şi alfaglicerofosfat. Deoarece activitatea alfaglicerokinazei este redusă în celula grasă, glicerolul nu poate fi utilizat decît într-o măsură mică pentru esterificarea acetil-CoA. Cea mai mare parte a alfaglicerofosfatului necesar este dependentă de metabolismul glucozei.

Hidroliza trigliceridelor de depozit se realizează prin intervenţia unei lipaze adipolitice, rezultînd AGL şi glicerol. Glicerolul difuzează în plasmă, de unde este utilizat de ţesuturile care posedă glicerokinază activă (ficat, rinichi), iar AGL resintetizează trigliceridele, realizînd astfel un ciclu continuu de lipoliză şi reesterificare, în interiorul ţesutului gras.

Trigliceridele de provenienţă alimentară sau de sinteză hepatică, suferă la nivelul ţesutului gras un proces de hidroliză sub acţiunea lipoproteinlipazei, după care glicerolul părăseşte ţesutul gras, avînd o soartă identică cu a celui provenit din metabolismul trigliceridelor de depozit, iar AGL sînt captaţi celular şi folosiţi în sinteza de trigliceride, sau eliberaţi în circulaţie pentru a fi metabolizaţi în alte ţesuturi.

Lipazele prezente în ţesutul adipos sînt cel puţin de două tipuri :

— trigliceridlipaza sau lipaza hormonosensibilă, responsabilă de metabolizarea lipidelor de depozit ;

— lipoproteinlipaza, implicată în captarea trigliceridelor lipoproteice în ţesutul adipos.

Confuzia în privinţa nomenclaturii lor creşte, pe măsura acumulării de date referitoare la sensibilitatea la hormoni a lipoproteinlipazei. Din acest motiv, pentru a diferenţia aceste două tipuri de lipaze, se foloseşte termenul de „lipaze adipolitice", pentru enzimele responsabile de hidroliza depozitelor de trigliceride din adipocit.

În condiţii de aport alimentar adecvat sau excesiv, o cantitate mai mică de AGL părăseşte celula, iar nivelul acestuia în plasmă scade. În aceste condiţii, o mare parte din glucoza captată este oxidată la CO_2 şi transformată în acizi graşi, care vor fi stocaţi sub forma trigliceridelor de rezervă (lipogeneză din glucide).

Dacă aportul de glucoză la celula grasă scade (inaniţie, diabet zaharat), scade cantitatea de alfaglicerofosfat, permiţînd lipolizei să depăşească reesterificarea, de unde AGL se acumulează intracelular şi nivelul lor plasmatic creşte. Ei sînt distribuiţi unor ţesuturi (muşchi, ficat), unde se oxidează complet (la CO_2 şi H_2O), eliberînd 9 Kcal/g. În ficat, o parte din AGL sînt oxidaţi parţial în corpi cetonici şi eliberaţi din circulaţie, pentru a fi utilizaţi drept material energetic de către muşchi şi alte ţesuturi.

Toate aceste procese sînt marcat hormonosensibile, unii hormoni afectînd ritmul de lipogeneză, alţii pe cel al lipolizei (fig. 16).

Insulina determină o scădere a AGL din plasmă, prin inhibiţia eliberării lor din ţesutul adipos. Ea creşte captarea glucozei în ţesutul adipos, mă-

Scanned with OKEN Scanner

reşte activitatea lipoproteinlipazei, dar inhibă activitatea lipazei adipolitice prin inhibiţia adenilciclazei. Un efect similar cu cel al insulinei îl are prolactina, dar numai în doze foarte mari. Prostaglandina E 1 şi acidul nicotinic ar acţiona identic la nivelul adenilciclazei, inhibînd formarea de AMP ciclic.

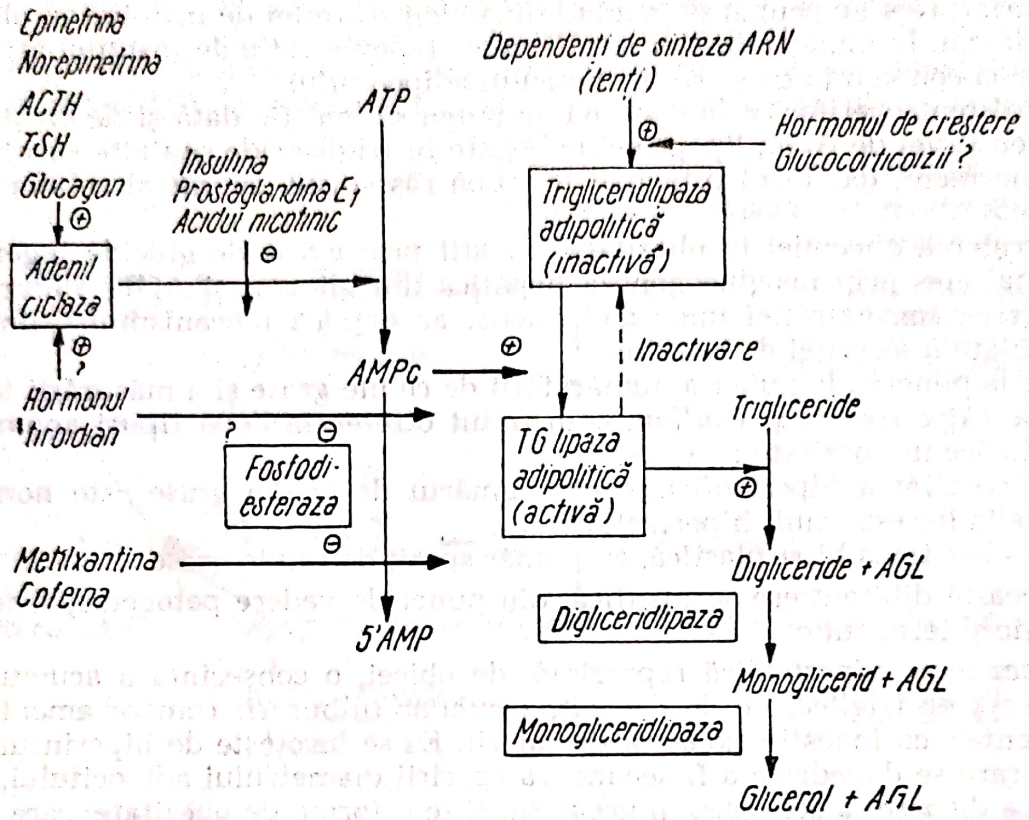


Fig. 16. — Controlul lipolizei în ţesutul adipos (după *P. Mayes*, 1969).

O serie de alţi hormoni accelerează eliberarea de AGL din ţesutul gras, intensificînd lipoliza depozitelor de trigliceride şi crescînd nivelul AGL. Aceştia includ : ACTH, hormonii stimulatori ai tiroidei şi ai melanocitelor (TSH şi MSH), hormonul de creştere, vasopresina, epinefrina, norepinefrina şi glucagonul.

Mulţi dintre ei (adrenalina, noradrenalina, glucagonul, TSH, MSH, ACTH) activează lipaza adipolitică prin intermediul AMP ciclic rezultînd o lipoliză rapidă, în decurs de cîteva minute.

Hormonul de creştere şi glucocorticoizii sînt hormoni cu acţiune mai lentă, dar mai prelungită. Modul lor de acţiune diferă de cel al hormonilor cu acţiune rapidă, intervenind în sinteza acidului ribonucleic şi a enzimelor lipolitice. Ei inhibă utilizarea glucozei în ţesutul adipos, scăzînd astfel disponibilitatea de alfaglicerofosfat.

În afara hormonilor recunoscuţi, substanţa mobilizatoare de lipide de origine hipofizară acţionează asupra lipolizei cu debut de acţiune rapid, dar cu durată prelungită şi pare a juca un rol important în metabolismul adipocitului la om.

Scanned with OKEN Scanner

Deşi există o multitudine de date acumulate, cu privire la rolul hormonilor asupra metabolismului adipocitului, cu excepţia acţiunii dovedite a insulinei, ceilalţi hormoni par a avea doar un rol permisiv. Insulina este, fără îndoială, hormonul responsabil de creşterea şi menţinerea depozitelor grase.

Cu atîtea dovezi experimentale nu este de mirare numărul mare de lucrări, care s-au ocupat de studiul dinamicii secreţiei de insulină în obezitate la om. În majoritatea lor se afirmă că hipersecreţia de insulină nu este cauza ci consecinţa creşterii diametrului adipocitului.

Rezistenţa periferică la insulină ar putea să mai fie dată şi de creşterea concentraţiei de AGL, lipoproteine bogate în trigliceride sau alte substanţe sau hormoni, dar locul principal îl ocupă răspunsul scăzut al celulei adipoase.

Creşterea glicemiei în obezitate, nu atît prin exces de glucide ingerate, cît mai ales prin neoglucogeneză hepatică din glicerol şi AGL, alături de creşterea concentraţiei unor aminoacizi, ar explica mecanismul intim de stimulare a secreţiei de insulină.

De la punerea la punct a numărătorii de celule grase şi a măsurării taliei lor de către *Hirsch* şi *Gallian*, s-au putut diferenţia două tipuri anatomopatologice în obezitate :

— obezitatea hipertrofică, unde numărul de celule grase este normal, dar talia lor este mult hipertrofiată ;

— obezitatea hiperplastică, cu număr sporit de celule grase.

Această diferenţiere se justifică, din punct de vedere patogenic, fiziopatologic şi terapeutic.

Obezitatea hipertrofică reprezintă, de obicei, o consecinţă a acumulării în exces de trigliceride de depozit, secundar tulburării comportamentului alimentar, cu ingestie excesivă de calorii. Ea se însoţeşte de hiperinsulinemie, care se dovedeşte a fi secundară sporirii diametrului adipocitului, deoarece dispare la scăderea în greutate. Este o formă de obezitate, care răspunde favorabil la tratament prin restricţie calorică.

Obezitatea hiperplastică are o componentă genetică şi familială importantă. Faptul că definitivarea numărului de celule grase se face înainte de vîrsta de 23 de ani, stimulii de creştere ai acestora (supraalimentaţia), încă din prima copilărie, determină o hiperplazie celulară. În această formă anatomopatologică, secreţia de insulină nu este modificată, iar răspunsul la tratament este mult mai modest.

În sfîrşit, o ipoteză patogenică elaborată în 1971, descurajatoare din punct de vedere al posibilităţilor terapeutice, este cea a ponderostatului fixat la o poziţie mai înaltă în obezitate, ceea ce înseamnă că orice scădere ponderală va fi recîştigată în virtutea acestui mecanism de reglare.

COMPLICAŢII

Un număr important de complicaţii rezultă din efectele metabolice ale creşterii aportului caloric (fig. 17).

Astfel, asocierea obezitate+diabet zaharat, atît de mult discutată şi abordată din toate punctele de vedere posibile, deşi schematizată : aport caloric

Scanned with OKEN Scanner

crescut → hiperinsulinemie → hiperplazia celulelor *beta* → insuficienţă insulară → diabet zaharat, este încă o „poveste incompletă" (*H. Keen*, 1975). Scăderea toleranţei la glucide a obezului este însă o realitate şi ea se ameliorează, odată cu scăderea ponderală.

Frecvenţa hiperlipidemiei şi a hiperuricemiei cu sau fără artropatie gutoasă şi litiază renală este crescută la obezi, cu pericolul accentuării acestor anomalii metabolice în timpul curelor intempestive de slăbire.

Complicaţiile cardiovasculare sînt cele mai importante, din punct de vedere al capacităţii de muncă şi al speranţei de viaţă a obezului. Frecvenţa

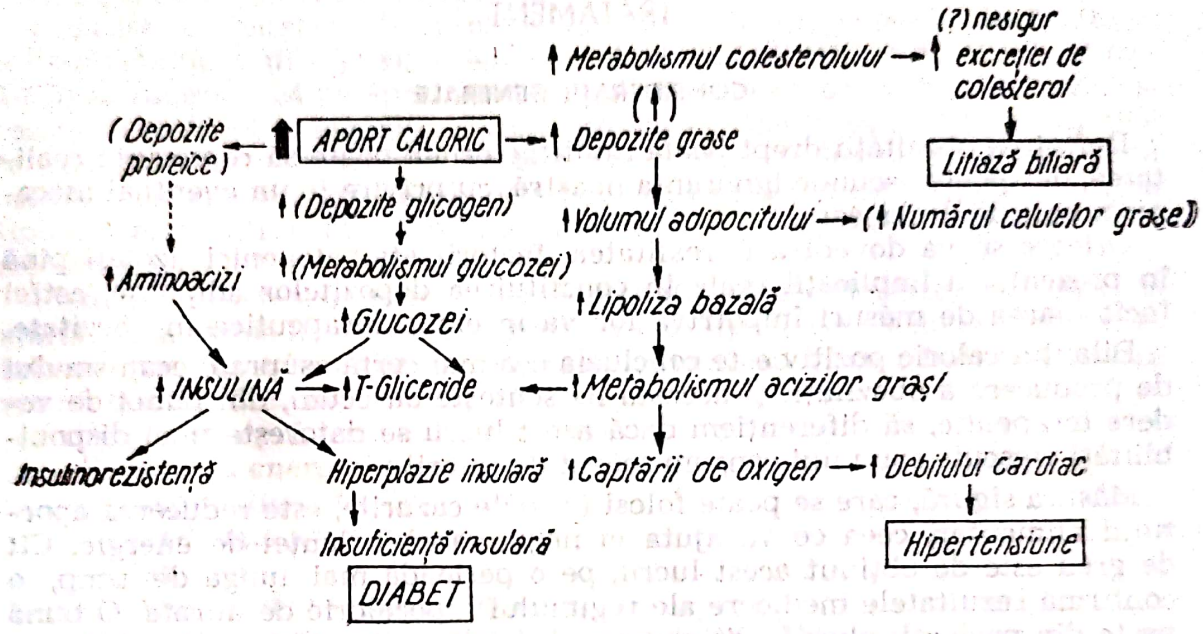


Fig. 17. — Diagrama schematică a modificărilor metabolice, care rezultă din creşterea aportului caloric (G. A. Bray, 1975).

hipertensiunii arteriale este mai mare la obezi, comparativ cu persoanele normoponderale. Deşi unii autori atribuie acest fapt unor artefacte legate de grosimea braţului la obezi, studii ample, printre care cele din Framingham, sugerează o incidenţă real crescută a hipertensiunii arteriale la obezi şi relaţia acesteia cu ateroscleroza şi hipertrofia cordului.

Mecanismul exact de creştere a tensiunii arteriale la obezi nu se cunoaşte, dar se presupune că un aport exagerat de sare, în cadrul ingestiei alimentare global excesive ar avea o contribuţie importantă.

Tulburările respiratorii la obezi, caracterizate în principal sub forma disfuncţiei ventilatorii restrictive, contribuie la instalarea insuficienţei cardiorespiratorii a obezului, cu scăderea marcată a performanţei sale fizice.

Excreţia crescută de colesterol prin bilă, alături de staza veziculară şi inflamaţia secundară, creează condiţii favorabile formării *litiazei biliare*. Intervenţia chirurgicală pentru această complicaţie, ca şi regimul alimentar după colecistectomie, reprezintă probleme nu dintre cele mai simple.

Evaluarea stării de sănătate la obezi, înainte şi după un progam de scădere ponderală, a demonstrat că există o ameliorare evidentă a stării gene-

rale : toleranța la efort se ameliorează, dispneea, edemele și durerile în articulațiile membrelor inferioare scad.

În ceea ce privește tulburările metabolice, atît toleranța la glucide, cît și hiperdislipidemia se ameliorează, după scăderea ponderală, iar valorile tensiunii arteriale scad.

Toate aceste date sînt argumente serioase pentru profilaxia și tratamentul obezității, măsurile profilactice fiind infinit mai ușor de întreprins decît cele terapeutice.

TRATAMENT

CONSIDERAȚII GENERALE

Definirea obezității drept boală multifactorială poate să reprezinte realitatea, dar poate ascunde ignoranța noastră, cu privire la un eventual mecanism unic de declanșare.

Oricare se va dovedi a fi realitatea, factorii etiopatogenici, izolați pînă în prezent, au implicații reale în constituirea depozitelor adipoase, astfel încît luarea de măsuri împotriva lor va însemna terapeutica în obezitate.

Bilanțul caloric pozitiv este concluzia cea mai certă asupra mecanismului de producere a obezității și aceasta ne scutește oarecum, din punct de vedere terapeutic, să diferențiem dacă acest lucru se datorește unei disponibilități crescute sau unui consum scăzut de calorii.

Măsura sigură, care se poate folosi în toate cazurile, este reducerea aportului alimentar, ceea ce va ajuta la negativarea balanței de energie. Cît de greu este de obținut acest lucru, pe o perioadă mai lungă de timp, o confirmă rezultatele mediocre ale regimului hipocaloric de durată. O bună parte din pacienții obezi, care reușesc să scadă în greutate, revin — într-o perioadă mai lungă sau mai scurtă de timp — la greutatea inițială sau chiar peste.

Un alt fapt, care atestă dificultatea de a adera la o dietă hipocalorică „de cursă lungă", este dezvoltarea industriei medicamentelor așa-zise „anorexigene", menite ca prin scăderea senzației de foame să ajute pacientul să respecte restricțiile de dietă.

Nici chirurgii nu au rămas pasivi la aceste strădanii ale interniștilor de a apropia omenirea de „ideal", din punct de vedere al stării ponderale. Operațiile de scurtcircuitare intestinală (by-pass jejuno-ileal) se înscriu în măsurile care vizează reducerea aportului de calorii. Această metodă, deși lasă obezului plăcerea de a mînca, se însoțește de o serie de complicații, care o limitează la cazurile de obezitate extremă, ca unica măsură de luat, fără altă alternativă.

Faptul că nici una din metodele care reduc aportul de calorii al obezului nu vizează modificarea comportamentului său alimentar, este de la început o fisură menită să asigure refacerea cu ușurință a greutății pierdute.

Intervenția terapeutică la nivelul mecanismelor care dispun de energia rezultată din alimente, este mult mai redusă, deși ar avea șanse mai mari de succes. Este vorba de creșterea consumului de energie bazală, creșterea

Scanned with OKEN Scanner

pierderilor de energie sub formă de căldură, accentuarea lipolizei şi scăderea lipogenezei. Terapia cu hormoni tiroidieni, folosită în trecut, se înscria în această direcţie, dar a fost nefericită ca alegere, deoarece efectele secundare negative ale acestei terapii depăşesc cu mult beneficiul obţinut prin scăderea ponderală.

În prezent, efortul fizic recomandat obezilor, acolo unde acest lucru este posibil, este singura măsură care vizează creşterea cheltuielilor energetice. Unor medicamente anorexigene li se atribuie şi calitatea de a creşte mobilizarea AGL din depozitele adipoase, dar acest mecanism, deşi teoretic argumentat, nu pare a avea o importanţă practică deosebită.

Cunoaşterea intervenţiei prostaglandinelor, în mecanismul de inhibiţie a lipolizei din ţesutul gras, a determinat pe unii autori *(P. B. Curtis-Prior,* 1975) să sugereze că perspectiva terapeuticii în obezitate ar consta în medicamente cu efect antagonist asupra prostaglandinelor sau inhibitor al sintetazei (un reprezentant din această clasă ar fi indometacina). În felul acesta, mecanismul feed-back negativ, realizat de prostaglandine asupra lipolizei ar fi întrerupt, permiţînd mobilizarea trigliceridelor de depozit şi metabolizarea lor.

Pînă la obţinerea unor mijloace terapeutice mai eficiente, mai uşor de aplicat, mai strîns legate de patogenie şi mai lipsite de efecte secundare, se folosesc posibilităţile existente, care — aplicate cu discernămînt — pot da rezultate satisfăcătoare.

Astfel, complexul terapeutic cuprinde :

1. *Reducerea energiei de aport* :
   — regim alimentar hipocaloric ;
   — medicaţie anorexigenă ;
   — laxative ;
   — operaţii de by-pass intestinal.
2. *Creşterea consumului de energie prin efort fizic.*
3. *Modificarea morfologică şi funcţională a ţesutului de depozit :*
   — accentuarea lipolizei prin factori medicamentoşi ;
   — lipectomie sau aspiraţia ţesutului gras.
4. *Psihoterapie.*
5. *Tratamentul complicaţiilor.*

REGIMUL ALIMENTAR

Cu excepţia restricţiei calorice, caracteristică unitară a tuturor formelor de regim alimentar imaginate pentru obez, există o mare varietate de prescripţii dietetice, unele mai ştiinţifice, altele mai puţin, care abundă în literatura de specialitate şi chiar şi în presa de popularizare. Multe din aceste „inovaţii dietetice" nu au alt merit, decît acela de a menţine trează speranţa obezului că a găsit, în sfîrşit, un regim alimentar care să-l slăbească rapid şi consistent.

Idealul în materie de regim alimentar optim pentru obez s-ar putea defini astfel (*T. B. Van Itallie*) : „o dietă hipocalorică, lipsită de efecte secundare nedorite, care realizează cel mai ridicat raport posibil între pierderile grase şi cele ale ţesuturilor slabe, cu disconfort minim din partea individului".

Scanned with OKEN Scanner

Problemele-cheie care se pun în legătură cu dieta în obezitate ar putea fi astfel concretizate :

— atenuarea senzației de foame cu ajutorul dietei ;
— rolul alimentelor analoge, dar hipocalorice ;
— precizarea rolului alimentelor cu resorbție intestinală minimă ;
— creșterea posibilă a pierderii de căldură, obținută prin dietă ;
— folosirea unor diete, care realizează pierderi urinare de substrat metabolic incomplet utilizat (corpi cetonici) ;
— găsirea unui raport optim între principiile alimentare, care să realizeze cele mai „bune" scăderi ponderale (afectînd exclusiv sau predominant depozitele de trigliceride).

Înainte de a prezenta regimul alimentar al obezului, așa cum este el folosit în Clinica de nutriție și boli metabolice din Timișoara, vom discuta pe rînd problemele majore, care se ridică în legătură cu compoziția alimentației obezului.

Rolul dietei în diminuarea senzației de foame. Dacă s-ar lua în considerare tot ce se afirmă despre regimurile alimentare indicate în obezitate, toate au calitatea de a diminua senzația de foame.

Astfel, s-a afirmat în urmă cu două decade (*Dole*, 1954) că dieta hipoproteică, fără restricție calorică, induce scăderea apetitului. Rezultatele de durată ale unei asemenea diete nu au fost satisfăcătoare. În anii următori, o serie de autori au arătat că dieta global hipocalorică este bine tolerată, fără foame, dar și aici rezultatele de durată au fost nesatisfăcătoare. *Yudkin* și *Carey* (1960) au atribuit dietei hipoglucidice rolul de a inhiba senzația de foame.

Din punct de vedere teoretic, orice tip de dietă cetogenă poate inhiba foamea și există explicația fiziopatologică pentru apariția „anorexiei de inaniție". Date recente (*Worthington* și *Taylor*, 1974) nu au reușit să confirme efectul anorexiant al cetozei, produse printr-o dietă hipoglucidică-hiperproteică.

O analiză mai detaliată a acestui aspect arată dificultatea de a face aprecieri, în legătură cu o senzație atît de capricioasă ca cea de sațietate ; pînă ce nu vor exista date experimentale mai concludente, afirmația că unele diete stăpînesc foamea obezului sînt cel puțin nefondate.

Locul alimentelor analoge, dar hipocalorice în dieta obezului. Producerea de alimente similare ca aspect și gust, dar mult mai sărace în conținut caloric se adresează, în primul rînd, confortului psihic al obezului, care se vede astfel mai puțin frustrat și-i permite o viață socială mai normală.

Studii psihologice la obez demonstrează că satisfacția pe care aceștia o obțin de la ingestia de alimente nu este atît de mult legată de conținutul în calorii, cît de aspectul, mirosul și gustul acestora. Cu toate rezervele inerente unui asemenea studiu, în prezent se apreciază pozitiv locul alimentelor diluate caloric, dar analoge organoleptic în terapia obezității.

Importanța alimentelor cu resorbție mică intestinală. La acest capitol, există mult loc pentru descoperire de alimente, în special de tip lipidic, care să se resoarbă deficitar din intestin. Folosirea (limitată ca posibilități) a uleiului de parafină pe salate se încadrează în această intenție de înlocuire a alimentelor cu forme puțin absorbabile din intestin. Experimentarea

Scanned with OKEN Scanner

unor asemenea produse trebuie să aibă în vedere interferența cu absorbția vitaminelor liposolubile.

Creșterea pierderii de căldură prin dietă. De la descrierea făcută de *Rubner* în 1902 a „acțiunii dinamice specifice" a alimentelor s-au făcut multe încercări de a defini mai exact natura acestui efect. Rezultatele sînt prezentate succint în afirmația lui *Garrow* (1973) : „nu avem încă o explicație satisfăcătoare pentru creșterea ritmului metabolic după un prînz, dar nimeni nu poate nega existența acestui efect".

Sugestia că proteinele din dietă cresc preponderent acțiunea dinamic specifică a unui prînz, a fost urmată de recomandarea unor diete hiperproteice în obezitate care, în momentul în care au fost supuse unor studii de calorimetrie, au pierdut din adepți.

Realitatea este că atît glucidele, cît și proteinele sînt metabolizate cu randament scăzut, fapt care nu poate fi explicat numai prin pierderea de căldură.

Rămîne o problemă practică, în stadiul actual al cunoștințelor, ca dieta în obezitate sau în profilaxia obezității să fie mixtă glucido-proteică, cu evitarea la maximum a lipidelor, a căror energie este utilizată cu maximum de eficiență.

Folosirea dietelor neeconomicoase (pierderi urinare de material energetic). Pierderile urinare de material energetic de proveniență alimentară dau scăderi în greutate, fapt dovedit în diabetul zaharat cu glicozurie importantă. Pînă în prezent nu există nici o metodă inofensivă capabilă să realizeze acest lucru. Supoziția teoretică că o dietă cetogenă dă scădere ponderală, prin pierderea urinară de corpi cetonici, material energogen neutilizat, s-a dovedit a avea o valoare practică redusă (un regim de zero calorii pe zi provoacă o pierdere urinară de numai 2—15 g corpi cetonici, echivalentul a 9—70 kcal : *Yang*, 1975).

Raportul optim între principiile alimentare în dieta obezului. Postul total sau regimul de zero calorii este cunoscut din 1915, cînd *Benedict* l-a propus și i-a studiat efectele metabolice. De atunci, interesul pentru acest tip de dietă a avut perioade de entuziasm, nu întotdeauna justificat, concretizat în regimul de inaniție totală a lui *Bloom* (1959) sau dieta cetogenă a lui *Pennington* (1953).

Din punct de vedere al compoziției dietei hipocalorice, se conturează în prezent trei tipuri de regimuri :

— inaniție totală (regim de zero calorii) ;
— diete hipocalorice mixte (echilibrate) ;
— diete hipocalorice cetogene.

Rezultatele acestor diete în obezitate sînt discrepante, fapt datorat în principal unei atenții insuficiente acordate valorii energetice a pierderii în greutate, lipsa unei aprecieri a echilibrului hidric (neglijarea pierderilor de apă insensibile) și folosirii unor metode inexacte de apreciere a apei totale și a masei corporale slabe.

În ciuda acestor discrepanțe, există un acord unanim că în primele zile ale postului absolut, 8—12 % din necesarul caloric se obține din degradarea proteinelor, restul din metabolizarea trigliceridelor de depozit. În zilele următoare, energia rezultată din lipidele mobilizate crește la 96 % și peste.

Scanned with OKEN Scanner

Din această cauză, echivalentul caloric al pierderii în greutate este mai mic la începutul perioadei de inaniție și mai mare ulterior, ceea ce face ca alături de scăderea metabolismului bazal și a activității fizice induse de post, ritmul de scădere ponderală să diminue.

Ritmul accelerat de slăbire în primele zile se datorește și unei eliminări crescute de apă care justifică 50—70 % din scăderea ponderală a primelor 10 zile.

Dacă se iau în considerare toți acești factori, atunci ritmul de slăbire la o dietă de zero calorii nu este mai mare decît la un regim hipocaloric mixt.

Inaniția totală pe o perioadă prelungită comportă însă o serie de riscuri majore, care nu trebuie neglijate, chiar dacă o serie de autori, partizani ai acestui tip de dietă, le subestimează. Astfel, ea poate produce o acidoză metabolică severă, pierdere marcată de potasiu, tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic (accentuate deseori de un tratament diuretic asociat) și moarte subită.

Studii comparative, efectuate pentru aprecierea eficacității în termen de scădere ponderală și de consum al proteinelor de structură între dietele hipocalorice cetogene (hipoglucidice) și necetogene, nu demonstrează diferențe semnificative.

Nu facem decît să amintim cîteva din dietele „excentrice" prescrise pentru obezitate, deoarece le considerăm a avea o valoare îndoielnică și risc crescut, cu unicul avantaj — eventual — de a determina repulsie pentru alimente :

— regimurile disociate (în fiecare zi alt aliment, în cantitate care să acopere necesarul caloric : carne, morcovi, cartofi etc.) ;
— dietă hipoglucidică-hiperlipidică ;
— dietele semisintetice ;
— dieta de obez *(Kempner* modificat) etc.

Avînd în vedere totalitatea considerentelor teoretice și practice, în legătură cu dieta în obezitate, vom prezenta *atitudinea noastră în problema regimului alimentar al obezului*, referitor la :

— valoarea calorică ;
— conținutul în principii alimentari ;
— igiena alimentației.

Dorim să subliniem că rezultatele obținute de noi cu acest tip de tratament dietetic sînt foarte individuale (ceea ce nu ține exclusiv de dietă), dar avantajul mare este că nu creează un plus de perturbare metabolică sau stress psihic.

Valoarea restricției calorice este individualizată în funcție de : efectuarea tratamentului în spital sau în ambulator, necesarul de calorii zilnic (natura profesiei), gradul de perturbare în comportamentul alimentar (atitudinea față de restricția alimentară), prezența complicațiilor (mai ales cardiovasculare).

În spital, utilizăm frecvent regimul de 300—400 kcal, luate din 50 g proteine animale (carne slabă, brînză de vaci degrasată) și legume (cu conținut 1—3 % glucide). Lichidele sînt permise la discreție, dacă nu sînt alte contraindicații. În cazurile de obezitate extremă (monstruoasă), intercalăm 1—2 zile de regim de zero calorii, mai ales la începutul curei de slăbire, rezul-

Scanned with OKEN Scanner

tînd o diureză apreciabilă, o scădere ponderală consistentă, ceea ce contribuie la cîştigul ataşamentului bolnavului la dieta restrictivă.

În ambulator, valoarea calorică a regimului se situează sub necesarul caloric (dat de talie şi consumul de energie zilnic) fără să scadă sub 500—600 calorii/zi. Cu cît diferenţa între necesar şi aport este mai mare, cu atît scăderea ponderală este mai mare. O practică utilă, mai ales pentru a cîştiga aderenţa pacientului la dietă, este reducerea „în trepte" a aportului caloric la interval de 2—3 săptămîni. Se obţine, în felul acesta, o modificare treptată a comportamentului alimentar, cu şanse de permanentizare mai mari.

Compoziţia dietei este mixtă, cu restricţie maximă pentru lipide (10—15 g/zi) şi glucide (50—80 g/zi). Conţinutul în clorură de sodiu se limitează la aproximativ 5 g, fără a se face restricţie de apă.

Recomandăm folosirea alimentelor similare, dar diluate caloric, ca de exemplu : pîinea hipoglucidică, înlocuitorii de zahăr, băuturi răcoritoare hipocalorice etc., cu regretul că nu există pe piaţă sortimente mai numeroase şi de calitate organoleptică.

O atenţie deosebită o acordăm igienei alimentaţiei. Pacienţii sînt sfătuiţi să consume 3—4 mese pe zi, să nu ingere cafea şi să nu fumeze în exces, să nu mănînce între mese şi să evite odihna şi somnul imediat după mîncare.

În caz de complicaţii sau de boli asociate, regimul alimentar va ţine în mod obligatoriu seama de acestea. Astfel, în prezenţa unei leziuni hepatocelulare, restricţia calorică şi mai ales glucidică este mai mică, regimul putînd fi chiar normocaloric, în anumite situaţii (hepatită virală, puseuri de hepatocitoliză la o hepatită cronică sau ciroză hepatică).

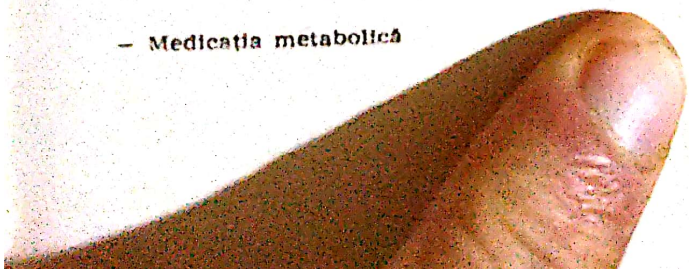
Colecistectomia pentru litiază biliară, atît de frecventă la obezi, necesită indicaţii particulare de regim, prin reducerea sau scoaterea unor alimente cu conţinut hipocaloric, dar greu acceptate digestiv (celulozice).

Subliniem încă odată că regimul alimentar trebuie strict individualizat şi că rezultatele mediocre, obţinute de cele mai multe ori, se datoresc limitelor pe care le are regimul alimentar în tratamentul unei situaţii metabolice atît de complexe, cum este obezitatea.

CREŞTEREA CONSUMULUI ENERGETIC PRIN EFORT FIZIC

Cel mai la îndemînă mijloc de creştere a consumului de energie în obezitate este efortul fizic şi cea mai simplă formă a acestuia este mersul pe jos. În timpul mersului, se utilizează aproximativ 300 kcal/oră, ceea ce nu este de neglijat. Obezului trebuie să i se recomande 2—3 ore de mers pe jos zilnic şi este foarte sugestivă viziunea formulată într-un editorial din British Medical Journal din 1976, al trotuarelor înţesate de obezi, mergînd şi venind pe jos de la serviciu.

Studiile metabolice *in vitro* pe ţesutul gras după o perioadă de efort demonstrează o creştere a lipolizei, fără ca metabolismul glucozei să fie afectat.



Scanned with OKEN Scanner

Obezii tineri pot fi antrenați în folosirea unui grad mai mare de efort, sub forma unor sporturi de masă (înot, ciclism). Important este ca în perioada imediat următoare să nu ingere un plus de calorii, ceea ce ar face inutilă această metodă de tratament.

METODE CHIRURGICALE

Chirurgia a intervenit în tratamentul obezității printr-un act plin de curaj, și anume *scurtcircuitarea intestinului*. Marea majoritate a procedeelor anastomozează jejunul cu ileonul, de manieră termino-laterală. Se obține, în felul acesta, un sindrom de malabsorbție cu scaune frecvente, diareice, urmate de scădere marcată în greutate, în interval scurt de timp.

De la introducerea metodei în clinică *(Payne* și *DeWind)*, s-au preconizat o serie de variante, diferite între ele doar prin lungimea fragmentului inițial al jejunului anastomozat și a porțiunii terminale a ileonului. Cea mai utilizată metodă este anastomoza primilor 33 cm de jejun cu ultimii 10 cm de ileon.

Diareea, care determină scăderea marcată ponderală, se însoțește deseori de distensie abdominală neplăcută, hemoroizi și fisuri anale. Complicațiile cele mai de temut sînt însă leziunile hepatice, severe în unele tipuri de anastomoze (steatoză hepatică, ciroză), putînd culmina cu insuficiența hepatică. Cu procedeele îmbunătățite (păstrarea unui segment de ileon terminal mai lung), frecvența și severitatea acestor complicații a scăzut.

Tulburările hidroelectrolitice, avitaminozele, poliartropatia, litiaza renală și biliară sînt citate, de asemenea, drept complicații ale acestor metode.

Alăturînd la pericolul acestor efecte secundare pe cel al mortalității operatorii (4—6%), nu este de mirare rezerva cu care este primită această metodă. Ea este indicată doar la cazurile de obezitate monstruoasă, unde pericolul excesului ponderal depășește pe cel al intervenției operatorii.

Lipectomia sau *aspirația de țesut gras* a căpătat o justificare teoretică, după sublinierea rolului pe care îl au numărul de celule grase, în determinarea capacității de depozitare a țesutului gras. Ea este indicată fie sub forma chirurgiei estetice, cînd vine să îndepărteze un șorț abdominal, rezultat după o scădere ponderală, sau este efectuată cu ocazia intervențiilor chirurgicale pe abdomen (colecistectomie, cură radicală a herniei etc.).

PSIHOTERAPIA

Dacă se acceptă că, uneori, la baza constituirii obezității se află o modificare emoțională, un refugiu în alimentație, în fața unor situații psihosociale conflictuale, trebuie să se admită rolul tratamentului sedativ și tranchilizant și mai ales al psihoterapiei.

Psihoterapia, mai exact terapia comportamentală, a fost studiată comparativ cu terapia medicamentoasă și s-a dovedit a determina scăderi în greutate mai marcate. Metoda folosită este cea imaginată de *Stuart* și *Davis* (1972) și este constituită din trei părți :

— controlul comportamentului alimentar ;
— un program de tratament dietetic ;
— un program de exerciții fizice.

Scanned with OKEN Scanner

Cheia succesului psihoterapiei în obezitate este relaţia care se stabileşte între medic şi pacient. Obezul devine ataşat la toate indicaţiile pe care le primeşte, fiind convins că astfel va scădea în greutate. Nimic nu se va obţine, orice medicaţie s-ar folosi, dacă obezul este bruscat, ironizat sau tratat cu dispreţ de către medicul curant, pentru ceea ce este — în definitiv — o stare patologică.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

MEDICAŢIA ANOREXIGENĂ CENTRALĂ

Sub această denumire, sînt incluşi o varietate de agenţi medicamentoşi, care au drept acţiune comună modificarea reglării nervoase centrale a apetitului la obezi. Termenul de „anorexigen" nu este prea fericit ales, deoarece implică o acţiune farmacologică precisă la nivelul sistemului nervos central, mai precis al centrilor de reglare a apetitului, fapt încă nedemonstrat la om pentru nici unul dintre preparate. Deprimarea, prin acţiune directă, a mecanismului central de control al apetitului nu a făcut pînă în prezent obiectul unor studii clinice, după cum nu s-a studiat nici efectul lor asupra comportamentului alimentar al individului normoponderal.

Anorexia este un efect secundar nedorit la unele medicamente. Cel mai la îndemînă exemplu este repulsia pentru alimente, care apare la un pacient cu supradozaj digitalic. A avea efect anorexic înseamnă a modifica întrutotul interesul pentru actul alimentar, încît, chiar în prezenţa unei abundenţe de preparate alimentare, să fie refuzată ingestia lor.

Obezul, însă, tratat cu preparate anorexigene, mănîncă mai puţin, doar dacă i se oferă mai puţin şi chiar cei mai entuziaşti partizani ai acestui gen de terapie nu sînt foarte siguri asupra puterii anorexigene a acestor droguri.

Cert este că, în conjuncţie cu regimul alimentar, aceste preparate dau scădere în greutate mai marcată decît la utilizarea numai a dietei hipocalorice. Nu putem să nu amintim, însă, că nici aceste studii comparative, fie că s-au executat în maniera dublu orb sau placebo nu sînt necriticabile, fiind urmărit un singur parametru — scăderea ponderală.

Aceste critici, care se aduc în prezent medicamentelor anorexigene, au fost de fapt impulsionate de apariţia, la o bună parte din preparatele care aparţin acestei clase, a fenomenului de dependenţă, care limitează utilizarea lor şi cer mult discernămînt în prescriere.

Credem însă că atitudinea negativistă a unora în materie de tratament anorexigen izvorăşte din pretenţiile exagerate şi nejustificate pe care le au. Avînd în vedere mecanismul complex şi încă nu deplin elucidat de producere a obezităţii, nu putem aştepta de la o clasă de substanţe, oricît de potente, să rezolve această problemă.

Din punct de vedere chimic, cu excepţia drogurilor mai nou introduse în terapie, toate au la bază formula chimică a *amfetaminei*.

Asemănarea structurală cu aminele simpatomimetice explică efectele excitante centrale şi simpatomimetice periferice. Acţiunea amfetaminei este

Scanned with OKEN Scanner

de tip simpatomimetic indirect, adică eliberează noradrenalina din fibrele simpatice postganglionare sau din depozitele periferice.

Pentru a înțelege mai bine mecanismul de acțiune al preparatelor de tip amfetaminic, redăm pe scurt *metabolismul noradrenalinei*, adică biosinteza, stocajul, eliberarea și inactivarea ei (fig. 18).

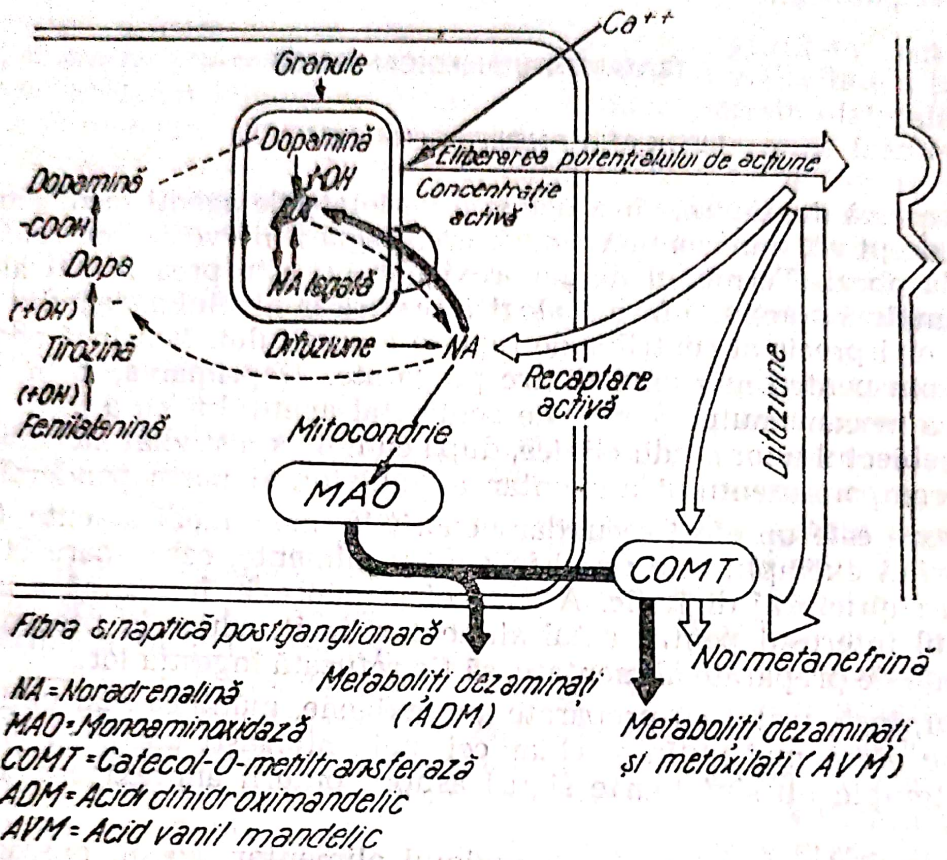


Fig. 18. — Metabolismul noradrenalinei (H. Schmidt, 1970).

Fenilalanina, materia primă de sinteză, este supusă, în citoplasma fibrei nervoase postganglionare, unui dublu proces de hidroxilare și unei decarboxilări, rezultînd dopamina.

Dopamina este captată în granulele de secreție și betahidroxilată rezultînd noradrenalina. Aceasta este concentrată în granule printr-un proces de transport activ și fixată pe ATP și nucleoproteine. Eliberarea noradrenalinei din granule se face prin acțiunea influxului nervos care, prin creșterea concentrației de calciu din citoplasmă, modifică potențialul membranei citoplasmatice și granulare și determină ieșirea noradrenalinei în spațiul sinaptic. Scoaterea noradrenalinei din granule se mai poate face și prin fixarea competitivă a simpatomimeticelor indirecte sau prin inhibiția mecanismului de concentrare activă, în ambele cazuri noradrenalina difuzează în citoplasmă, unde este dezaminată de către monoaminoxidază.

Catecolaminele eliberate în spațiul sinaptic sînt fie recaptate activ în citoplasmă, apoi în granule, fie inactivate de catecol-O-metiltransferază.

Studierea efectului D-amfetaminei asupra metabolismului catecolaminelor cerebrale, în scopul elucidării mecanismului biochimic responsabil de acțiunea stimulantă centrală a acestui drog, a evidențiat scăderea concentrației de noradrenalină din creier, efect obținut prin :

— creșterea eliberării extraneuronale și a catabolismului ;
— inhibiția recaptării aminei la locurile de depozit ;
— combinația acestor efecte.

În grad variabil, toate medicamentele de tip amfetaminic produc efecte stimulante centrale, o stare vigilă, creșterea activității psihice și fizice și, uneori, excitație cerebrală și stare de agitație. Date recente au arătat că, în doze mari, sînt halucinogene ; unele, dacă nu toate, sînt droguri serioase de abuz.

Starea de bine, de confort psihic, obținute după amfetamine, este proporțională cu puterea lor anorexigenă. Acesta este motivul pentru care, în ultimul timp, o serie de cercetări, care se ocupă de problema modului de acțiune a derivaților de amfetamină, afirmă că acțiunea cefalotropă, excitantă a acestor preparate nu poate fi etichetată „efect secundar", ci este mecanismul principal de acțiune. Obținerea unei senzații de bine, creșterea activității psihice și fizice, distrage atenția de la ingestia de alimente și permit bolnavului să suporte mai ușor regimul alimentar restrictiv. Pentru acești autori, termenul de „apetite distractors" este mai fericit decît cel de droguri anorexigene.

În afara acestui efect excitant cerebral, s-a descris, pentru preparatul de tip amfetaminic, o acțiune de deprimare a sensibilității olfactive și gustative, fapt care contribuie la așa-numitul efect de deprimare al apetitului.

În legătură cu acțiunea de excitație cerebrală, apariția unei insomnii rebele este într-adevăr o complicație a terapiei. Depleția catecolaminelor din locurile de stocaj stă la baza dezvoltării toleranței, adică a necesității de a crește continuu dozele, pentru a obține aceleași efecte. Creșterea dozei atrage după sine și o creștere a efectelor secundare, în special a nervozității și a insomniei și, pentru unele preparate, apariția halucinațiilor, ceea ce agravează în plus situația.

Dependența, un alt efect secundar nedorit al acestui grup de medicamente, obligă medicul să prescrie cu atenție aceste preparate, în cure scurte, întrerupte treptat. În țările în care abuzul de medicamente psihotrope este o problemă socială (S.U.A., Anglia, Franța, R.F.G.), în special în rîndul tineretului, medicamentele de tip amfetaminic sînt pe lista de abuz și cele mai active sînt sub controlul justiției.

Aparținînd grupului de simpatomimetice, efectele asupra aparatului cardiovascular sînt similare cu cele ale epinefrinei : creșterea tensiunii arteriale, palpitații, tulburări de ritm, accentuînd în felul acesta disconfortul bolnavului.

Recunoașterea acestor inconveniente, prezente în cel mai mare grad la benzedrină, a determinat căutarea de noi preparate, la care efectul anore-

Scanned with OKEN Scanner

xigen să se elibereze de efectele nervoase centrale sau periferice nedorite. Descoperirea fiecărui preparat nou a fost urmată de un val de entuziasm care, apoi, a cedat locul noului venit.

Din păcate, aceste căutări febrile nu au fost răsplătite îndeajuns. Ceea ce s-a obținut a fost o industrie a medicamentelor anorexigene foarte dezvoltată, cu nenumărate preparate aparținînd aceleiași substanțe, dar posedînd denumiri diferite, alese cît mai sugestiv, pentru efectul pe care-l scontau. Diferența dintre ele constă în intensitatea mai mare sau mai mică a efectului anorexigen sau a efectelor secundare. Excepție de la acestea fac doar două substanțe : *fenfluramina*, cu structură chimică de tip amfetaminic, dar cu efecte mult diferite, și *mazindolul*, cu structură chimică și efecte afirmativ distincte, dar practic asemănătoare amfetaminelor.

Un număr restrîns de medicamente anorexigene, ca fentermina, fenfluramina, dietilpropiona, par a avea un rol în mobilizarea lipidelor de rezervă, fapt dovedit prin creșterea AGL plasmatic în timpul administrării lor. Dacă acesta ar fi adevărat sau, mai exact, dacă acest efect ar putea fi detașat de celelalte și sporit, deși s-ar deteriora conținutul termenului de anorexigen, s-ar cîștiga în calitate.

Vom discuta pe rînd particularitățile cîtorva preparate anorexigene, mai frecvent utilizate în practică.

Amfetamina (*Benzedrin*, Ortedrin, Aktedron, Psychoton, Amphate, Bar-Dex, Dietamine, Monophos, Profetamine, Racephen, Raphetamine).

Formula chimică : vezi fig. 19.

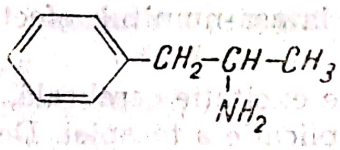


Fig. 19. — Formula amfetaminei.

Proprietăți fizico-chimice : pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust slab amar, solubilă în apă, produce o ușoară anestezie pe limbă.

Mod de acțiune. Este un deprimant al senzației de foame, efect apreciat a fi obținut prin excitația centrului de sațietate din hipotalamus (nucleul ventromedian). Acțiunea anorexigenă a amfetaminei este diminuată la șobolanul devenit obez prin distrucția bilaterală a acestor nuclei. Amfetamina se opune, însă, și ingestiei de alimente, provocate de excitația hipotalamusului lateral (centrului foamei).

Studiul concentrației noradrenalinei, dopaminei și 5-hidroxitriptaminei din creier dovedește că amfetamina scade nivelul noradrenalinei cerebrale, fără a avea vreo influență asupra concentrației de dopamină, deși crește metabolitul principal al dopaminei (acidul homovanilic) la nivelul corpilor striați. În ceea ce privește metabolismul cerebral al serotoninei, el nu pare a fi modificat prin administrarea amfetaminei.

La animalul de experienţă, amfetamina creşte activitatea spontană a creierului şi ameliorează performanţa de fixare a reflexului condiţionat. Ea desincronizează traseul EEG şi provoacă apariţia de unde *teta* în rinencefal.

Efectele stimulante se traduc prin euforie, activarea ideaţiei, a memoriei, inhibiţia senzaţiei de oboseală, insomnie. În doze mari, determină convulsii şi hiperpirexie.

Acţiunea asupra sistemului nervos central este potenţată de antidepresanţii triciclici, inhibitorii monoaminoxidazei şi de reserpină. În schimb, barbituricele şi clorpromazina îi inhibă acţiunea.

Efectele periferice ale amfetaminei sînt de tip simpatomimetic, producînd vasoconstricţie periferică, predominant arteriolară, însoţită de creşterea tensiunii arteriale. Creşte debitul cardiac, atît presiunea sistolică, cît şi cea diastolică.

La nivelul sistemului neuromuscular, amfetamina diminuă senzaţia de oboseală musculară, probabil prin acţiune centrală. La nivelul musculaturii netede (gastrointestinale, bronşice, vezicale), amfetamina are efect relaxant.

Indicaţii. Din cauza efectelor secundare nedorite, indicaţia majoră a amfetaminei nu mai este obezitatea. Deprimarea apetitului se poate obţine cu alte mijloace, lipsite de riscurile mari ale amfetaminei.

Narcolepsia şi sedarea excesivă medicamentoasă constituie indicaţia de bază a tratamentului cu amfetamină. Se mai foloseşte în stările depresive, reactive, de menopauză sau în psihozele alcoolice depresive.

Intoxicaţiile acute voluntare sau accidentale cu barbiturice beneficiază de efectul stimulant al amfetaminei asupra sistemului nervos central.

Datorită anatagonismului cu efectul blocant al simpaticului, realizat de guanetidină, amfetamina poate fi folosită în combaterea efectelor secundare nedorite ale acestui drog.

Contraindicaţii. Preparatele de amfetamină sînt contraindicate în : hipertensiunea arterială, boala coronariană, cardiopatii de diverse etiologii, tulburări de ritm cardiac. Nu se administrează la hipertiroidieni sau în sarcină. Stările psihice, caracterizate prin excitaţie cerebrală, insomnie, sînt contraindicaţii absolute ale acestui drog.

Se evită administrarea amfetaminei la tineri, femei, cu tendinţă la dezechilibru psihic, din cauza pericolului de adicţie. Nu se administrează la sportivi pentru dopaj.

Mod de administrare. Amfetamina fabricată în ţara noastră *(Benzedrina)* * se prezintă sub formă de comprimate de amfetamină sulfat, conţinînd 3 mg. Se administrează pe cale orală în doză de 1—3 comprimate în prima jumătate a zilei (dimineaţa şi prînz). Ca pentru toate medicamentele de tip amfetaminic, administrarea se face pe perioade scurte de timp, de 2—3 săptămîni, iar întreruperea se face treptat.

Reacţii adverse. Cel mai grav efect secundar nedorit este dependenţa la drog. Ea apare în special la persoanele cu personalitate instabilă, depresivi, obosiţi şi izolaţi. Dependenţa la amfetamină este de tip emoţional, dar apare şi sindromul de abstinenţă dovedind şi o dependenţă fizică. Formele

* Producător : I.M.B. (R. S. România, Bucureşti).

Scanned with OKEN Scanner

severe de dependenţă induc tulburări de comportament, halucinaţii şi chiar psihoze floride.

Asocierea amfetaminei cu barbituricele (preparate denumite în jargonul adicţiilor „inimi purpurii") face obiectul unei duble dependenţe.

Toleranţa apare la administrarea prelungită, putîndu-se ajunge pînă la doze de 500 mg/zi.

Întreruperea drogului se însoţeşte de letargie, depresie, somnolenţă, modificări pe EEG, dorinţa de a ingera alimente şi desigur, de a relua administrarea drogului.

Hipertensiunea arterială, durerile anginoase şi tulburările de ritm sînt efectele secundare ale amfetaminelor la nivelul aparatului cardiovascular.

Tulburările digestive, care pot să apară secundar administrării amfetaminei sînt : senzaţia de uscăciune a gurii, greaţă, constipaţie.

Interferenţele medicamentoase semnalate în legătură cu amfetamina sînt :

— Creşterea efectelor drogului asupra aparatului cardiovascular, la asocierea cu inhibitorii monoaminoxidazelor, putînd provoca ascensiuni tensionale severe. Furazolidona *(Furazolidon)*, avînd o acţiune secundară de inhibiţie progresivă şi generalizată a monoaminoxidazei, este de asemenea contraindicată în asociere cu amfetamina.

— Asocierea clorpromazinei *(Clordelazin,* Plegomazin, Largactyl) în doze mici potenţează efectul amfetaminei. În doze mari, au acţiune antagonistă.

— Antagonismul amfetamină *(Benzedrin)*-guanetidină *(Guanetidină,* Ismelin), în care amfetamina antagonizează efectul hipotensor al guanetidinei, proscrie asocierea acestor două droguri.

Dextroamfetamina (Dexedrine, Maxiton) este forma dextrorotatorie a amfetaminei. Diferă de forma levogiră sau racemică, prin disocierea acţiunii cefalotrope, care se păstrează, fiind chiar accentuată, de cea cardiovasculară, care este mai atenuată.

Este preparatul anorexigen de tip amfetaminic, folosit mai ales în S.U.A. Doza zilnică este de 2,5 mg/zi (1 comprimat).

Metamfetamina (Apamine, Amphedroxyn, Deofed, Desamine, Desoxidrine, Desoxo-5, Desoxin, Detrex, Dexoval, Dexstim, Drinalfa, Lanazine, Methedrine, Oxyfed, Norodin, Stimdex, Syndrox). Nu există dovezi că acţiunea metamfetaminei ar fi diferită de cea a amfetaminei, doar că acţiunea cardiovasculară este mai puţin intensă şi cea asupra sistemului nervos central ceva mai intensă. În S.U.A. este cel mai frecvent drog de abuz ; administrat intravenos, dă halucinaţii.

Fenmetrazina (Preludin, Oxazimedrine, Gracidine, Cafilon).

Formula chimică : vezi fig. 20.

Modul de acţiune este similar cu al amfetaminei, dar efectul cefalotrop este mai marcat, faţă de cel cardiovascular. Deşi se afirmă că nu aparţine grupului amfetaminelor, fenmetrazina este unul din cele mai puternice excitante ale sistemului nervos central.

Indicaţii şi contraindicaţii. Se indică pentru efectul anorexigen în tratamentul obezităţii la tineri, în conjuncţie cu regimul alimentar. Contraindicaţiile sînt similare cu cele ale amfetaminei.

Scanned with OKEN Scanner

Mod de administrare. Drajeurile de 25 mg se administrează înaintea meselor principale.

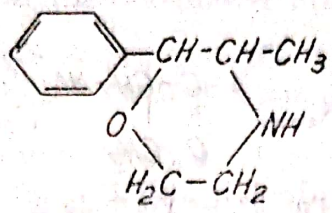


Fig. 20. — Formula fenmetrazinei.

Reacţii adverse. Ca şi amfetamina, poate determina dependenţă şi toleranţă.

Fentermina, clorfentermina (Desopimon, Linyl, Duromin, Mirapront, Pre-Sate).

Formula chimică : vezi fig. 21.

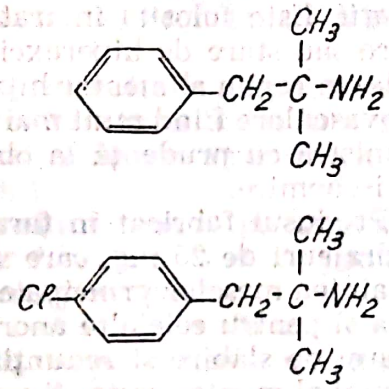


Fig. 21. — Formula fenterminei şi a clorfenterminei.

Mod de acţiune. Are un efect anorexic, prin acţiune directă asupra centrului foamei din hipotalamus cu un efect de stimulare a sistemului nervos central, de cinci ori mai slab decît cel al amfetaminei. Influenţează metabolismul acizilor graşi plasmatici (creşte concentraţia lor prin efect lipolitic). Nu afectează metabolismul glucidic. Nu modifică tensiunea arterială sau frecvenţa cardiacă.

Indicaţii şi contraindicaţii. Sînt aceleaşi, ca ale anorexigenelor amfetaminice. Posedă efecte diminuate de excitaţie cerebrală.

Posologie : 1 comprimat de 25 mg de 3 ori/zi, înaintea meselor principale. Durata de administrare maximă : 2—3 luni.

Reacţii adverse (minime) : senzaţie de uscăciune a gurii, constipaţie, rareori iritabilitate şi insomnie.

Prezentare. Preparatul, care se importă în ţara noastră (Desopimon) *, este prezentat sub formă de comprimate, conţinînd 25 mg clorhidrat de clorfentermină.

* Producător : EGYT (R. P. Ungară).

Scanned with OKEN Scanner

Amfepramona sau **dietilpropiona** (*Silutin*, Regenon, Regenon retard, Tenuate, Tepanil, Magrene, Modular, Natorexic).

Formula chimică (fig. 22) : 1-fenil-2-dietilaminopropan hidrocloric.

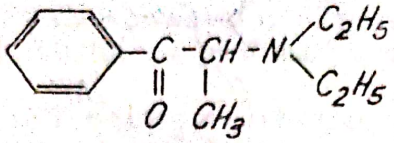


Fig. 22. — Formula amfepramonei (*Silutin*).

Proprietăţi fizico-chimice : pulbere cristalină, albă sau uşor gălbuie, cu miros particular şi gust uşor amărui, solubilă în apă şi în alcool.

Mod de acţiune. Acţionează central, prin inhibiţia senzaţiei de foame, cu avantaj faţă de amfetamină şi alţi derivaţi ai ei, avînd efecte excitante de tip simpatomimetic mai reduse. O singură priză de 25 mg determină o inapetenţă care durează 6—8 ore. Are şi un efect de mobilizare a lipidelor de depozit, determinînd creşterea AGL din plasmă.

Indicaţii şi contraindicaţii. Este folosită în tratamentul obezităţii, fără complicaţii cardiovasculare sau stare de hiperexcitabilitate psihică, la pacienţii care nu pot adera la un regim alimentar hipocaloric.

Reacţiile adverse cardiovasculare fiind mult mai reduse ca la amfetamine, preparatul se poate administra cu prudenţă la obezul hipertensiv sau în prezenţa unei cardiopatii ischemice.

Mod de administrare. Produsul fabricat în ţara noastră *(Silutin)* * este prezentat sub formă de drajeuri de 25 mg, care se administrează de 2—3 ori/zi, cu 30 de minute înaintea meselor principale. Durata de administrare se reduce la maximum, ca şi pentru celelalte anorexigene, utilizîndu-se cu precădere la începutul curei de slăbire şi renunţînd, în momentul în care pacientul a aderat la regimul alimentar restrictiv.

Reacţii adverse (minime) : senzaţie de uscăciune a gurii, sete, greaţă şi constipaţie, fenomene de excitaţie a sistemului nervos central (comune, chiar dacă diferă ca intensitate, tuturor derivaţilor amfetaminei).

Fenfluramina (Ponderax, Ponderal, Pondimin).

Formula chimică : vezi fig. 23.

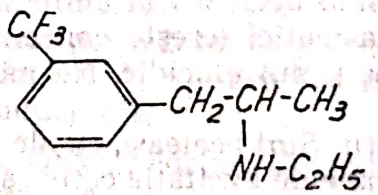


Fig. 23. — Formula fenfluraminei.

Mod de acţiune. Deşi asemănătoare, ca formulă chimică cu amfetamina, mecanismul de acţiune este diferit de al acesteia. Fenfluramina nu modifică nici concentraţia de noradrenalină, nici pe cea de dopamină din ţesutul

* Producător : I.M.B. (R. S. România, Bucureşti).

cerebral, dar are un efect clar și prelungit de scădere a serotoninei și a acidului 5-hidroxiindolacetic. Acțiunea asupra metabolismului cerebral al serotoninei s-ar exercita prin inhibiția captării și creșterea eliberării de 5-hidroxitriptamină. Această diferență de acțiune s-ar manifesta și prin influența diferită a fenfluraminei asupra nucleilor hipotalamici. Se presupune că, în timp ce amfetamina inhibă centrul foamei, fenfluramina determină excitația centrului saţietății.

Efectul asupra metabolismului cerebral al serotoninei și lipsa afectării noradrenalinei explică acțiunea sedativă a fenfluraminei, opusă celei de excitație cerebrală a amfetaminelor.

În afara acțiunii nervoase centrale, fenfluramina are și un efect de scădere a trigliceridelor, dar în același timp, de creștere a concentrației AGL, sugerînd o intensificare a proceselor de lipoliză. Se mai atribuie acestui preparat și o acțiune de scădere a reabsorbției intestinale a lipidelor prin inhibiția lipazei pancreatice.

Astfel prezentată, fenfluramina pare a fi drogul ideal de folosit în obezitate, ceea ce — din păcate — este departe de adevăr. Este greu de precizat cu cît este mai eficace fenfluramina decît alte medicamente folosite în același scop, deși mulți autori o recomandă a fi drogul de preferat în tratamentul obezității.

Indicații : obezitatea care necesită tratament medicamentos, în special dacă se asociază cu hipertensiune arterială și hiperexcitabilitate psihică.

Contraindicații. Deoarece poate da dependență, nu se va administra la persoane cu labilitate psihică.

Mod de administrare. Fenfluramina se prezintă sub formă de drajeuri de 20 mg, doza medie fiind de 1 drajeu×3/zi. Se poate administra o perioadă de 3 luni, după care se întrerupe treptat.

Reacții adverse. Efectul sedativ al fenfluraminei se poate accentua pînă la somnolență și o stare de depresie gravă, situație care apare frecvent la întreruperea bruscă a terapiei. În doze mari, poate da excitația sistemului nervos central și tulburări de ritm cardiac.

Dependența este notată și la acest preparat.

Efectele secundare digestive : senzație de uscăciune a gurii, constipație, crampe abdominale. Impotența sexuală și toleranța la drog completează lista.

Mazindolul (Teronac, Sanorex).

Formulă chimică : vezi fig. 24.

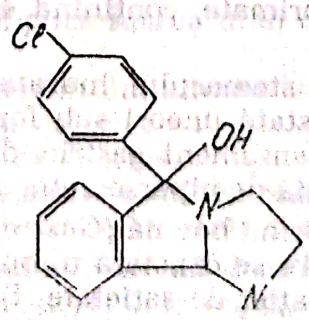


Fig. 24. — Formula mazindolului.

Mod de acţiune. Deşi ca structură chimică complet diferit de grupul amfetaminelor, efectele mazindolului sînt foarte mult de tip amfetaminic.

Asupra metabolismului catecolaminelor cerebrale, mazindolul acţionează prin reducerea reabsorbţiei noradrenalinei, spre deosebire de amfetamină, care creşte eliberarea catecolaminelor. Nu influenţează monoaminoxidaza şi nici catecol-O-metiltransferaza. Şi mazindolul determină un grad de excitaţie cerebrală, asemănător amfetaminelor.

Efectul de deprimare a apetitului este mult sub doza toxică. Intrarea în acţiune este lentă, dar prelungită. Mazindolul nu modifică concentraţia AGL plasmatic, dar o scade pe cea a trigliceridelor.

Indicaţiile sînt asemănătoare cu cele ale derivaţilor amfetaminici. Posedă un efect redus cardiovascular.

Contraindicaţii : ulcerul gastroduodenal, glaucom, stări de agitaţie psihică, insuficienţă cardiacă, hepatică şi renală gravă, sarcină.

Modul de administrare. La începutul tratamentului, se administrează 1 comprimat (2 mg)/zi, după micul dejun, apoi doza este redusă la 1 mg.

Reacţii adverse (izolate, asemănătoare drogurilor amfetaminice) : cefalee, vertij, nervozitate, tahicardie, uscăciune a gurii, constipaţie.

Interacţiuni medicamentoase. Potenţînd efectul catecolaminelor asupra vaselor, mazindolul nu se administrează împreună cu : inhibitorii monoaminoxidazei, blocanţii ganglionari, simpatomimetice.

ANOREXIGENE PERIFERICE

O altă clasă de medicamente din grupul anorexigenelor o constituie aşazisele „anorexigene periferice", care acţionează, prin distensia gastrică, la nivelul mecanismului de reglare pe termen scurt al comportamentului alimentar.

În legătură cu efectul acestor preparate, în tratamentul obezităţii, opiniile sînt împărţite. *John Anderson* afirmă că ele sînt „ieftine, lipsite de efecte secundare şi total ineficace", pe cînd alţi autori le consideră ca adjuvant util al regimului alimentar.

Substanţele folosite pentru a obţine acest efect sînt numeroase şi citâm doar cîteva dintre ele : celuloza (Fucapan), făină de roşcove (Nestargel), extract de alge (Carragenat de sodiu), lactalbumină cu acid lactic (Carrugan), fibrină bovină *(Gastrofibran)*.

Preparatul de fibrină bovină fabricat în ţara noastră *(Gastrofibran)* * se prezintă sub formă de comprimate, conţinînd 400 mg pulbere de fibrină bovină.

Mod de acţiune. La nivelul stomacului, hidratarea fibrinei bovine dă senzaţie de plenitudine, manifestată uneori sub formă de greaţă şi repulsie pentru alimente. Fiind un pansament gastric, diminuă aciditatea şi scade senzaţia de foame, determinată de hipersecreţia şi hipermotilitatea gastrică.

Indicaţii. Preparatul de fibrină bovină *(Gastrofibran)** se indică mai ales în formele de obezitate în care se constată tulburări ale comportamentului alimentar, cu dispariţia senzaţiei de saţietate. Poate fi folosit în toate ca-

* Producător : BIOFARM (R. S. România, Bucureşti).

Scanned with OKEN Scanner

zurile de obezitate, cu complicații cardiovasculare, unde scăderea în greutate este un imperativ și la care medicamentele anorexigene centrale nu pot fi utilizate, din cauza efectelor secundare.

Nu are *contraindicații* sau efecte secundare.

Mod de administrare : dimineața pe nemîncate, sau în locul unei mese, 4—6 comprimate cu puțină apă.

ALTE MEDICAMENTE

Pe lîngă medicația anorexigenă, se utilizează uneori în tratamentul obezității și alte medicamente, cu rezultate discutabile și deseori urmate de manifestări secundare, care depășesc efectul de scădere în greutate.

Laxativele, folosite de pacienți, de cele mai multe ori din proprie inițiativă, nu sînt indicate în obezitate, în absența constipației, deoarece nu modifică comportamentul alimentar și au o serie de efecte secundare nedorite (enterocolopatii cronice, leziuni hepatice și renale, reacții alergice).

Diureticele de tip tiazidic au indicații doar în prezența unei retenții hidrosaline. Am menționat că, la începutul curei de slăbire cu regim alimentar hipocaloric, se obține un efect diuretic, fără nici o intervenție medicamentoasă. Administrate fără discernămînt, diureticele dau pierderi de apă și de electroliți de constituție și pot, prin efectul asupra celulelor betapancreatice, să precipite instalarea unui diabet zaharat clinic.

Biguanidele au fost folosite în tratamentul obezității pentru efectul lor lipolitic și de scădere a absorbției intestinale a glucozei. În prezent, indicația de tratament a biguanidelor rămîne totuși diabetul zaharat al obezului.

Preparatele de tiroidă, folosite în trecut fără discernămînt în tratamentul obezității, cu rezultate bune, dar cu efecte secundare grave (hipertiroidism indus, accidente severe cardiovasculare) au fost în prezent abandonate. Ele se folosesc doar în cazurile de obezitate asociată cu hipofuncție tiroidiană (asociere destul de rară), deși o serie de autori încearcă recent (*J. Gonzales-Barranco* și colab., 1975) să reia ideea, utilizînd doze mici de triiodotironină.

CONCLUZII

Tratamentul obezității implică luarea unui complex de măsuri caracterizate prin :

— modificarea comportamentului alimentar ;
— reducerea aportului de calorii ;
— creșterea consumului de energie.

Factorul terapeutic de bază rămîne regimul alimentar hipocaloric, sărac în glucide și lipide, urmat cu strictețe și perseverență.

Terapia anorexigenă se administrează doar la începutul perioadei de slăbire, cu scopul de a asigura aderența la regim.

Se aleg preparatele cu cele mai puține efecte secundare, iar doza și durata terapiei vor fi cît mai reduse.

Scanned with OKEN Scanner

Se insistă asupra terapiei comportamentale, care include psihoterapia și fizioterapia. Cîștigarea atașamentului bolnavului este o condiție de bază a reușitei terapeutice.

Tratamentul chirurgical (scurtcircuitarea intestinală, operații plastice) se aplică după o alegere riguroasă a cazurilor.

Poate că viitorul va aduce medicamente cu acțiune mai energică în tratamentul obezității.

Perspectiva acestei boli nu depinde însă de acest fapt, ci de modul în care va fi organizată munca de profilaxie și va fi înțeles complexul de factori psihici, metabolici, hormonali, care contribuie la apariția ei.

BIBLIOGRAFIE

1. **Aimez P., Guy-Grand B., Le Barzic M.** — Le comportement de l'obèse, în : Problèmes actuels d'endocrinologie, Masson et Cie, Paris, 1973, p. 40—61.
2. **Anghelescu Lucia, Cheregi M., Mann Iuliana** (ing.), **Skach E.** (asist. lab.), **Băcanu Gh.** — Aspecte ale reglării apetitului în obezitate. Studiul sensibilității gustative, Med. interna (Buc.), 1977, 29, 1, 49—55.
3. **Björntorp P.** — L'obésité, Med. Prisma, 5. 1972.
4. **Bray G. A.** — Metabolic effects of corpulence în : Recent advances in obesity research (ed. A. Howard), Newman Neame Ltd., Londra, 1975, p. 56—65.
5. **Crețeanu Gh., Lacatiș D.** — Tratamentul obezității în : „Obezitatea — fiziopatologie, tratament", Iași, 1975.
6. **Curtis-Prior P. B.** — Obesity : a new hypothesis, with a view to therapy în : „Recent advances in obesity reccarch" (ed. A. Howard), Newman Neame Ltd., Londra, p. 108.
7. **Dragomir N.** — Medicația sistemului nervos vegetativ, Ed. medicală, București, 1975, p. 43—46.
8. **Fekete T., Boeriu I. N., Bogdan E.** — Problema anorexigenelor în terapia obezității, Viața med., 1977, 24, 3, 107—109.
9. **Gonzales-Barranco J., Schulte J., Rull J. A., Lazano-Castaneda O.** — Triiodothyronine versus placebo in obesity. Double blind cross-over în : „Recent advances in obesity research" (ed. A. Howard), Newman Neame Ltd., Londra, p. 386—387.
10. **Hazard J.** — Bilan métabolique d'une obésité, în : Problèmes actuels d'endocrinologie, Masson et Cie, Paris, 1973, p. 9.
11. **Itallie T. B., (Van) Yang M., Hashim S. A.** — Dietary approaches to obesity : metabolic and appetitive considerations în : „Recent advances in obesity research" (ed. A. Howard), Newman Neame Ltd., Londra, p. 256—269.
12. **James W. P. T., Trayhurn P.** — An integrated view of the metabolic and genetic basis for obesity, Lancet, 1976, II, 7 989, 770—774.
13. **Keen H.** — The incomplete story of obesity and diabetes în : „Recent advances in obesity research" (ed. A. Howard), Newman Neame Ltd., Londra, 1975, p. 116—126.
14. **Knittle J. L.** — Nombre et taille des cellules adipeuses du sujet obèse, Triangle (Fr.), 1974, 13, 2, 57—62.
15. **Laurence D. R.** — Clinical pharmacology, Livingstone (E. & S.) Ltd., Edinburgh, 1973, p. 1 416—1 419.
16. **Lawlor T., Wells D. G.** — Fasting as a treatment for obesity, Postgrad. med. J., 1971, suppl., 452—458.
17. **Leonard B. E.** — A study of the effect of some amphetamines on brain monoamines and their precursors, Symposium on pharmacological agents an biogenic amines in the central nervous system, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1973, p. 37—43.

Scanned with OKEN Scanner

18. **Mann G. V.** — The influence of obesity on health. New Engl. J. Med., 1974, 291, 4, 178—185.
19. **Mayes P.** — Metabolism of lipids. From: Review of physiological chemistry (cap. 14), H. A. Harper, Lange Med. Publ., New York, 1969, p. 278—319.
20. **Mincu I.** — Boli de metabolism și de nutriție, Ed. didactică și pedagogică, București, 1969, p. 528—534.
21. **Modell W.** — Drugs for obesity. Drugs of choice, 1974—1975, (cap. 19), C. V. Mosby Co., St. Louis, 1974, p. 273—281.
22. **Munro J. F.** — Obesity, Brit. med. J., 1976, I, 388—390.
23. **Pawan G. L. S.** — Metabolism of adipose tissue, Brit. J. Hosp. Med., 1971, mai, 686—696.
24. **Schmitt H.** — Métabolisme des catécholamines. Elements de pharmacologie, Flammarion, Paris, 1970, p. 217—221.

DENUTRIȚIA SECUNDARĂ

Denutriția este starea patologică, determinată de o disponibilitate redusă de principii alimentare, în special de scăderea aportului proteic, cu apariția de modificări morfofuncționale în organele și țesuturile de importanță vitală.

Clasificare. Cauzele, care determină diminuarea cantității de material energogen și plastic de care dispun celulele, sînt multiple și se situează de-a lungul căii de procurare a alimentelor, ingestiei, digestiei și metabolizării lor. În funcție de factorul etiologic, denutriția poate fi *primară* * (dacă sursele de alimentație sînt scăzute) și *secundară* (dacă este vorba de o tulburare a ingestiei, digestiei și metabolismului principiilor alimentare, în prezența unei abundențe de hrană.

ETIOPATOGENIE

Denutriția secundară are distribuție uniformă pe glob, fiind determinată de situații patologice, care interferează cu ingestia, digestia, absorbția și metabolismul produșilor alimentari. În apariția acestui tip de denutriție, un rol de seamă îl are lipsa de cunoștințe și de măsuri profilactice, în ceea ce privește alimentația într-o serie de afecțiuni ale tubului digestiv, situații postoperatorii, stări hipercatabolice etc. Această formă de denutriție este prezentă și în patologia din țara noastră, motiv pentru care, în cele ce urmează, vor fi discutate pe scurt momentele etiopatogenice și mai ales terapia profilactică și curativă.

---

* *Insuficiența surselor de alimentație* stă încă la baza denutriției primare la o bună parte din populația globului, în țările subdezvoltate din Africa, Asia și America de Sud. În celelalte regiuni ale globului, acest tip de denutriție a apărut în perioadele de război și în lagărele de concentrare, devenind clasic pentru noțiunea de denutrit, aspectul prizonierilor din lagărele de concentrare naziste. În țara noastră, unde abundența de produse alimentare este caracteristică, sîntem confruntați cu problema excesului ponderal, așa cum am mai discutat la capitolul obezității și nu cu cea a denutriției.

Scanned with OKEN Scanner

Apariţia denutriţiei secundare se datoreşte următoarelor categorii de factori :

1. *Reducerea aportului alimentar :*

— inapetenţă : cauză organică (diverse afecţiuni organice), funcţională (nevroze, psihoze, anorexie nervoasă), medicamentoasă (digitalice, anticonvulsivante majore, antireumatismale etc.) ;

— tulburări mecanice, care afectează masticaţia şi deglutiţia : traumatisme ale cavităţii bucale, edentaţii, proteze afuncţionale, pareze şi paralizii faciale, leziuni ale limbii, faringelui şi esofagului.

2. *Tulburări de digestie şi absorbţie intestinală :*

— lipsa sau diminuarea secreţiilor digestive (hipo- sau aclorhidrie, icter mecanic, pancreatite cronice, enterită) ;

— hipermotilitate gastrointestinală : evacuarea gastrică rapidă (postgastrectomie), enterocolopatii, lambliază etc. ;

— reducerea suprafeţei de absorbţie intestinală (neoplasm intestinal, rezecţii intestinale, anastomoze cu scurtcircuitarea intestinului) ;

— afectarea absorbţiei intestinale propriu-zise : deficit de lactază, sprue, carenţe vitaminice, administrarea unor medicamente.

3. *Modificări ale utilizării şi stocării energiei de aport :*

— leziuni hepatice (hepatită cronică, ciroză hepatică, alcoolism cronic) ;

— endocrinopatii, caracterizate prin scăderea secreţiei hormonului anabolizant (hipoinsulinism — diabet zaharat) sau creşterea hormonilor catabolizanţi.

4. *Creşterea excreţiei şi a pierderilor :*

— lactaţie, glicozurie (diabet zaharat, diabet renal), proteinurie (sindrom nefrotic), exsudate (pleurezie sau ascită evacuate repetat ; arsuri întinse), hemoragii acute şi cronice.

5. *Creşterea necesarului energetic :* efort fizic excesiv, creştere, sarcină, lactaţie, febră, boli consumptive.

De obicei, aceşti factori se asociază în diverse modalităţi, iar identificarea lor, la fiecare caz în parte, este o condiţie esenţială pentru un tratament corect.

FIZIOPATOLOGIE ŞI CLINICĂ

Opus situaţiei din obezitate, în denutriţie este vorba despre un bilanţ caloric negativ. Fie că acest lucru se realizează prin aport caloric scăzut, fie că un consum exagerat este mecanismul patogenic de bază, consecinţa este aceeaşi şi anume deficitul global de calorii. În faţa acestei situaţii, organismul exagerează faza catabolică a funcţiei generale metabolice, operînd glicogenoliza şi neoglucogeneza, lipoliza şi mobilizarea aminoacizilor. Mecanismele enzimatice şi hormonale, care comandă aceste procese, au fost descrise la capitolul despre aspectele funcţiei generale metabolice şi nu vom mai insista asupra lor.

Consecinţa acestor reacţii metabolice este mobilizarea rezervelor de glucide şi lipide (în scop energogen), alături de exagerarea catabolismului proteic, pentru furnizarea aminoacizilor esenţiali şi — în ultimă instanţă — pentru obţinerea de energie.

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul biologic se complică prin tulburări hidroelectrolitice şi hipovitaminoze, prezente de regulă sub toate manifestările lor. Totalitatea acestor mecanisme explică tabloul clinic al denutriţiei, care însă poartă amprenta bolii de bază. Denutriţii au în comun topirea ţesutului gras şi a maselor musculare, tegumente uscate, aspre şi reci, edeme de tip hipoproteinemic, astenie, somnolenţă, hipotensiune arterială ortostatică.

Aspectul fiziopatologic cel mai grav în denutriţie este *hipercatabolismul proteic.*

În condiţii normale, proteinele din organism, aflate sub forma proteinelor de structură şi a enzimelor, sînt într-un proces continuu de remaniere, aproximativ 400—800 g de proteine se degradează şi se resintetizează zilnic. Aminoacizii proveniţi din alimentaţie, alături de cei proveniţi din degradarea proteinelor tisulare, creează în lichidele interstiţiale un fond metabolic comun, care serveşte la resinteza proteinelor tisulare, formarea de enzime, hormoni, anticorpi, factori de coagulare etc. şi la degradarea spre produşi de catabolism. Absenţa unui singur aminoacid determină perturbări grave ale sintezei proteice, cu atît mai mult cu cît este vorba despre aminoacizii „esenţiali", aduşi obligatoriu cu dieta, deoarece nu pot fi sintetizaţi în organism.

Raportul dintre sinteza şi degradarea proteinelor este dependent de o serie de factori exogeni, metabolici şi hormonali.

Factorii exogeni sînt reprezentaţi de cantitatea şi de calitatea proteinelor ingerate — un aport proteic insuficient şi necorespunzător calitativ înclină balanţa spre catabolism proteic.

Factorii hormonali, care acţionează asupra echilibrului aminoacizi—proteine, sînt reprezentaţi de următorii hormoni :

— Hormonul somatotrop are o acţiune anabolizantă, mai ales în perioada de creştere, stimulînd încorporarea de aminoacizi în proteine la nivelul microsomilor. Prin efectul lipolitic, forţează evoluţia piruvatului spre oxalacetat, care generează apoi aspartat.

— Insulina, un alt hormon anabolizant, acţionează prin stimularea sintezei proteice şi inhibiţia catabolismului lor.

— Hormonii tiroidieni, în doze fiziologice, sînt anabolizanţi ; în doze excesive, accentuează catabolismul proteic, indirect prin creşterea oxidării celulare.

— Hormonii sexuali, androgeni şi estogeni, sînt anabolizanţi ; progesteronul este catabolizant proteic.

— Glucagonul este catabolizant proteic.

— Glucocorticoizii sînt catabolizanţi şi anabolizanţi proteici.

Catabolismul proteic exagerat în denutriţie se însoţeşte de atrofie musculară, scăderea tonusului fibrei miocardice, leziuni hepatocelulare, hipoproteinemie cu edeme, scăderea secreţiilor digestive şi a capacităţii de apărare în infecţii, pentru a cita doar cîteva din implicaţiile asupra funcţiilor vitale ale organismului.

Acesta este motivul, pentru care tratamentul denutriţiei include, ca măsură de importanţă majoră, medicaţia anabolizantă proteică, pe care o vom discuta în detaliu.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Precizarea factorilor etiologici este obligatorie la fiecare caz în parte, deoarece de tratarea acestora depinde reuşita tratamentului general. Este adevărat că, uneori, factorul de bază al denutriţiei este un fapt finit (gastrectomie, rezecţie intestinală, neoplasm inoperabil etc.), dar şi în acest caz precizarea acestuia imprimă o anumită particularitate tratamentului dietetic şi medicamentos.

TRATAMENTUL DIETETIC

Tratamentul dietetic trebuie aplicat diferenţiat, în funcţie de etiologie şi de starea generală a pacientului. În orice situaţie etiologică, starea generală profund alterată reclamă la început o alimentaţie parenterală, după toate legile acesteia, urmată de o realimentare treptată, gradată, evitînd supraalimentaţia, care se însoţeşte subiectiv de fenomene dispeptice şi obiectiv de tulburări de digestie şi de absorbţie intestinală. Se va acorda o atenţie deosebită unei raţii proteice corespunzătoare, cu referire la aspectul cantitativ (medie 100 g/zi) şi calitativ (proteine animale, cu valoare biologică sporită) şi a suplimentului vitaminic.

MEDICAŢIA ANABOLIZANTĂ

Orientarea catabolică a funcţiei generale metabolice în denutriţie este, pînă în momentul apariţiei degradării proteinelor tisulare, un mecanism compensator, menit să asigure energia necesară, prin mobilizarea şi degradarea depozitelor glucido-lipidice. Hipercatabolismul proteic afectează, însă, proteinele structurale şi funcţionale, cu efecte dezastruoase în economia plastică a organismului.

Acesta este motivul pentru care s-au întreprins studii pentru descoperirea unor preparate medicamentoase cu efect anabolic şi anticatabolic proteic. Cercetările au pornit de la efectul anabolic al insulinei şi al testosteronului pe metabolismul proteic.

INSULINA

În afara diabetului zaharat insulinodependent, unde *insulina* îşi dovedeşte pe deplin calitatea de principal hormon al fazei anabolice, ea este utilizată şi în alte situaţii, unde se mizează pe acest efect.

În denutriţia secundară, insulina este deosebit de utilă în cazurile unde diminuarea aportului alimentar este prin inapetenţă ; în aceste situaţii, se administrează subcutanat 16—20 U.I. de insulină cristalină, cu 30 de minute înaintea meselor principale, realizînd o hipoglicemie uşoară, care obligă la ingestia alimentară.

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile severe de denutriție, cu alimentație parenterală, insulina se asociază soluțiilor de glucoză hipertonă (10%), grăbind pătrunderea intracelulară și orientarea anabolică a metabolismului și favorizînd efectul anabolic al testosteronului pe metabolismul proteic.

STEROIZII ANABOLIZANȚI

Folosirea în practică a testosteronului, pentru efectul anabolic proteic, are inconvenientele acțiunii marcat virilizante, motiv pentru care s-a căutat obținerea de derivați, la care să predomine efectul pe metabolismul proteic.

S-au obținut, în felul acesta, peste 100 de preparate cu formulă chimică de bază identică, dar cu diferențe de radicali atașați în diverse poziții, care conferă diferențe de acțiune (durată, intensitate), mod de administrare (oral sau parenteral) și în natura efectelor secundare.

Studii experimentale numeroase, care au încercat să precizeze natura exactă și locul intervenției acestor derivați ai testosteronului în metabolismul proteic, invocă — fără dovezi prea certe — încorporarea aminoacizilor în ribozomi, activarea sintezei acizilor ribonucleici și multe alte mecanisme.

Indicații. Interesul deosebit pentru aceste preparate „anabolizante" (private nefericit de specificarea că sînt anabolizante proteice) a făcut ca ele să fie indicate într-o serie de afecțiuni, în afara denutriției, cum ar fi : miopatii (degenerative și inflamatorii), osteoporoză, nefropatii cronice, insuficiență renală acută și cronică, mielopatii (în special anemiile aplastice), leziuni hepatice cronice, leziuni vasculare ateromatoase sau diabetice (microangiopatie diabetică), hiperfoliculinemie, senescență etc.

Clasificare. Principalele clase de steroizi anabolizanți, denumiți astfel după structura sterolică comună, sînt :

D.C.I.	Denumirea comercială	Mod de administrare
Metandriol	*Madiol*, Neosteron	Sublingual
Metandienon	*Naposim*, Dianabol, Nerobol	Oral
Nandrolon	Nerobolil, Durabolin	Intramuscular
Etilestrenol	Durabolin—O, Orgabolin	Oral
Nandrolon decanoat	Deca—Durabolin	Intramuscular
Noretandrolon	Nilevar	Oral, intramuscular
Acetat de clortestosteron	*Clortestosteron acetat*, Steranabol, Turinabol, Clortebolacetat	Intramuscular
Oximesteron	Oranabol	Oral
Fluoximesteron	Halotestin, Ultandren	Oral
Metenoloacetat	Primobolan	Oral
Metenolonoenantat	Primobolan Depôt	Intramuscular
Androstanazol	Stromba	Oral

Scanned with OKEN Scanner

Reacţii adverse. Toţi aceşti derivaţi ai testosteronului posedă, într-o măsură mai mare sau mai mică, următoarele efecte secundare :

— Acţiunea antiestrogenică, lipsită de importanţă pentru majoritatea substanţelor, evidentă însă la noretandrolon, se manifestă prin perturbarea procesului de proliferare a endometrului şi a ovulaţiei, efect limitat la ciclul ovulator în curs.

— Acţiunea androgenică este mult mai marcată decît precedenta şi poate constitui un inconvenient al folosirii acestor preparate. Ea se manifestă prin accentuarea caracterelor sexuale secundare la bărbat şi prin îngroşarea vocii, hirsutism şi acnee vulgară la femeie. Întreruperea tratamentului duce la retrocedarea lentă a acestor simptome.

— Tulburările funcţionale hepatice, cu icter mecanic, apar în special la administrarea îndelungată a metiltestosteronului şi a noretandrolonului, dar dispar la întreruperea terapiei.

— Retenţia hidrosalină apare în special la tratament cu nandrolon (Durabolin), în asociere cu substanţe tranchilizante şi neuroleptice (Librium etc.).

— Oprirea creşterii apare în special la copii, prin calcificarea precoce a cartilajelor de creştere ; din această cauză, se cere mult discernămînt în prescrierea acestor preparate la copii.

— Tulburările dezvoltării fătului, aspecte de virilizare şi (rar) apariţia hermafroditismului contraindică administrarea steroizilor anabolizanţi în sarcină.

*

Industria noastră farmaceutică fabrică trei steroizi anabolizanţi şi anume: acetat de clortestosteron *(Clortestosteron acetat)* [1], metandriol *(Madiol)* [2] şi metandienon *(Naposim)* [3], completînd cu doi produşi, incluşi pe lista de import, nandrolon decanoat *(Deca-Durabolin)* [4] şi nandrolon *(Nerobolil)* [5].

Acetatul de clortestosteron *(Clortestosteron acetat* [1], Steranabol, Turinabol, Clortebolacetat).

Structura chimică : 4 clortestosteron-17-beta-acetat.

Acţiune. Este un steroid anabolizant, care îşi exercită efectul prin scăderea catabolismului şi intensificarea anabolismului proteic. Posedă un efect virilizant intermediar.

Indicaţii : denutriţie primară sau secundară, convalescenţă, senescenţă. La femeile cu hiperestrogenism, mastoză fibrochistică şi metropatie hemoragică, este un adjuvant al terapiei hormonale.

Contraindicaţii (aceleaşi ca ale tuturor steroizilor anabolizanţi) : sarcină, perioada de alăptare, perioada de creştere (la copii), cancer la prostată. Se recomandă prudenţă în : insuficienţa cardiacă, hipertensiune arterială severă, ateroscleroză avansată, epilepsie, migrenă.

---

[1] Producător : TERAPIA (R.S. România, Cluj-Napoca).
[2] Producător : I.M.B. (R.S. România, Bucureşti).
[3] Producător : BIOFARM (R.S România, Bucureşti).
[4] Producător : ORGANON (Olanda).
[5] Producător : RICHTER (R.P. Ungară).

Scanned with OKEN Scanner

Reacţii adverse : tulburări de creştere şi fenomene de virilizare, comune tuturor steroizilor anabolizanţi.

Mod de administrare : 20—25 mg (2—5 ml)/zi sau la 2 zile, intramuscular, în serii de 12—15 injecţii.

Prezentare : Produsul fabricat în ţara noastră *(Clortestosteron acetat)* [1] se prezintă ca suspensie injectabilă 1%, în flacoane a 5 ml, conţinînd 50 mg (10 mg/ml) de acetat de clortestosteron.

Metandienona *(Naposim,* Dianabol, Nerobol).

Structură chimică : 17 a-metil-17-β-hidroxi-androsta-1,4-dien-3 on.

Acţiune. Este un anabolizant proteic, avînd slabe efecte virilizante. Creşte apetitul, determină creştere în greutate, ameliorează starea generală şi antagonizează efectul catabolic al corticosteroizilor.

Indicaţiile şi contraindicaţiile sînt identice cu cele ale clortestosteronului acetat.

Reacţii adverse : tulburări menstruale, menoragii de menopauză, tumefacţia sînilor, edeme. La femei, pot să apară fenomene de virilizare, iar în sarcină — masculinizarea fătului. În tratamentul prelungit, poate determina icter colestatic.

Mod de administrare. Se administrează pe cale orală : la adult, 5—20 mg/zi ; la copii de 3—7 ani, 0,5—1 mg/zi (12—15 picături) ; la 7—14 ani, 1—2 mg/zi (25—50 picături).

Prezentare. Produsul fabricat în ţara noastră *(Naposim)* [2] se prezintă sub formă de comprimate a 5 mg şi sub formă de soluţie apoasă pentru uz intern (1 mg=25 de picături).

Metandriol *(Madiol,* Neosteron).

Acţiune : steroid anabolizant cu slabe efecte virilizante.

Indicaţiile şi contraindicaţiile sînt identice cu cele ale celorlalţi steroizi anabolizanţi.

Reacţii adverse : virilizare, tulburări menstruale, icter colestatic.

Mod de administrare : 25—100 mg/zi, sublingual ; la copii peste 3 ani, maximum 25 mg la 2 zile.

Prezentare. Produsul fabricat în ţara noastră *(Madiol)* [3] este prezentat sub formă de comprimate a 25 mg metilandrostendiol.

Nandrolon (Nerobolil, Durabolin).

Structură chimică : fenilpropionat de norandro-19-stenolon.

Acţiune : anabolizant cu efect prelungit, fiind mai puţin virilizant decît metiltestosteronul.

Indicaţiile şi contraindicaţiile sînt identice cu cele ale celorlalţi steroizi anabolizanţi.

Mod de administrare : 25—50 mg intramuscular, o dată pe săptămînă.

Prezentare : Produsul importat în ţara noastră (Nerobolil) [4] este prezentat sub formă de fiole de 1 ml a 25 mg.

---

[1] Producător : TERAPIA (R.S. România, Cluj-Napoca).
[2] Producător : BIOFARM (R.S. România, Bucureşti).
[3] Producător I.M.B. (R.S. România, Bucureşti).
[4] Producător : RICHTER (R.P. Ungară).

Scanned with OKEN Scanner

Nonandrolon decanoat (Deca-Durabolin).

Structură chimică : decanoat de nortestosteron.

Acţiune : este un steroid anabolizant, cu acţiune de lungă durată şi cu efecte virilizante minime.

Indicaţiile, contraindicaţiile şi efectele secundare nu se deosebesc de cele ale celorlalte preparate anabolizante.

Mod de administrare : la adulţi, 50—100 mg, intramuscular, la 3—4 săptămîni.

Prezentare : Produsul importat în ţara noastră (Deca-Durabolin) [1] este prezentat sub formă de fiole de 25 mg şi de 50 mg.

BIBLIOGRAFIE

1. **Andronescu M.** — Indicaţiile actuale ale substanţelor anabolizante, Viaţa med., 1970, 17, 4, 179.
2. **Davidson J. C.** — The use of Durabolin in malnutrition, Cent. Afr. Med. J., 1962, 8, 435.
3. **Demole M.** — Valeur thérapeutique des stéroides anabolisants en gastro-entérologie, Schweiz. med. Wschr., 1966, 96, 9, 291.
4. **Duncan G. G.** — Bolile metabolismului (trad.), vol. II, Ed. medicală, Bucureşti, 1966, p. 790—813.
5. **Lods J. C.** — Intérêt d'un nouvel anabolisant à action prolongée en gastro-entérologie, Gaz. méd. Fr., 1965, 71, 20, 3 338.
6. **Panaitescu Gh., Popescu E. A.** — Efectele secundare ale medicamentelor, Ed. medicală, Bucureşti, 1970, p. 162—166.
7. **Teodorescu-Exarcu I.** — Metabolismul proteinelor în : „Patologie biochimică", Ed. medicală, Bucureşti, 1974, p. 425—502.

[1] Producător : ORGANON (Olanda).

Scanned with OKEN Scanner

HIPERLIPOPROTEINEMIILE

Hiperlipoproteinemiile constituie o preocupare de prim ordin a medicinii contemporane, deoarece reprezintă un important factor de risc al aterosclerozei. Importanța acordată problemei a crescut, odată cu stabilirea unor relații directe între hiperlipoproteinemii și cardiopatia ischemică, pe de o parte, precum și între combaterea cu succes a acestor sindroame și reducerea morbidității și mortalității prin ateroscleroză, în special coronariană, pe de altă parte.

Pe lîngă aceste realități, astăzi bine stabilite, ceea ce justifică preocuparea intensă privind hiperlipoproteinemiile este deosebita lor frecvență. În lume, în funcție de zona geografică și de autor, aproximativ 12—30% din populație este posesoarea acestei anomalii ; în București, *Mincu* și colab. apreciază frecvența hiperlipoproteinemiilor la 14,3%.

Cercetările sînt în plină efervescență, deoarece cu toate eforturile depuse, pînă în prezent nu există încă o medicație hipolipemiantă ideală, eficace în toate cazurile, cu efecte durabile și total lipsită de acțiuni adverse.

În fond, toate preocupările actuale în lipidologie, îndreptate către depistarea stărilor de hiperlipoproteinemie, explorarea și tipizarea acestora, au ca finalitate stabilirea unor elemente, care să faciliteze actul terapeutic, dietetic și medicamentos. Grație acestor studii, se cunoaște astăzi existența unei diferențieri a terapiei, în funcție de tipul de hiperlipoproteinemie, atît ca regim alimentar, cît și ca medicație hipolipemiantă. Din această cauză, considerăm că există argumente suficiente, pentru a susține că înțelegerea corectă a tratamentului trebuie să fie precedată de noțiuni, cel puțin elementare, privind lipoproteinele plasmei și stările de hiperlipoproteinemie.

LIPOPROTEINELE

Lipoproteinele plasmei sînt asocieri moleculare ale lipidelor cu proteinele, constituind forma fundamentală de transport a lipidelor și a substanțelor liposolubile.

Scanned with OKEN Scanner

Componenta lipidică este variată, în funcţie de clasa de lipoproteine, substanţele cele mai importante pentru biologia umană fiind următoarele : trigliceridele, colesterolul, fosfolipidele şi acizii graşi.

Componenta proteică sau apoproteina este foarte polimorfă, chiar în cadrul aceleiaşi clase de lipoproteine şi se leagă de constituenţii lipidici prin legături predominant necovalente.

Modelele de structură ale lipoproteinelor sînt variate. La unele dintre acestea, se consideră că există un nucleu lipidic, pe care se prind proteine sau unităţi de lipoproteine ; alte ipoteze susţin că lipoproteinele sînt formate din unităţi de bază, denumite lipotide, care la rîndul lor sînt formate din lanţuri polipeptidice elicoidale, de care se ataşează faţă în faţă fosfolipidele ; între acestea, se dispun — ca miezul unui sandviş — colesterolul şi trigliceridele. Oricare ar fi cu adevărat modelul, trebuie reţinută noţiunea că orice referire la tulburările metabolismului lipidic subînţelege admiterea noţiunii de lipoproteine, la nivelul căreia au loc de fapt modificările patologice, cantitative şi calitative.

METODE DE EXPLORARE

Materialul analizat este plasma sau serul uman, recoltat la 12—14 ore după ultima masă cu lipide, la sfîrşitul unei perioade de cel puţin 7—8 zile de regim alimentar echilibrat şi fără alcool.

Caracterizarea lipoproteinelor, în condiţii normale şi patologice, are loc pe baza următoarelor metode :

(1) *aspectul plasmei* sau *al serului*, după o perioadă de 24 de ore de menţinere la 4 °C ;

(2) determinarea valorilor principalelor *lipide plasmatice :* trigliceridele, colesterolul, fosfolipidele, acizii graşi liberi, precum şi a lipidelor totale ;

(3) *electroforeza*, bazată pe migrarea electrică diferită a lipoproteinelor (în funcţie de încărcătura electrică a suprafeţelor lor), care evidenţiază în general 4 fracţiuni majore :

— alfalipoproteine, cu mobilitate intermediară între albumină şi alfaglobulină ;

— prebetalipoproteine, migrînd la nivelul alfaglobulinelor ;

— betalipoproteine, migrînd la nivelul betaglobulinelor ;

— chilomicroni, care nu migrează, rămînînd la locul de pornire ;

— în condiţii patologice, se pot evidenţia alte lipoproteine, cum sînt de ex. : broad-beta sau beta-VLDL (în tipul III de hiperlipoproteinemie), LP-x (în afecţiuni obstructive hepatobiliare) etc. ;

(4) *ultracentrifugarea* (separă lipoproteinele, în funcţie de masa şi de dimensiunile macromoleculelor lor), care se bazează pe centrifugarea plasmei la turaţii înalte, la suprafaţa mediului de centrifugare izolîndu-se în ordine : chilomicronii, prebetalipoproteinele, betalipoproteinele şi alfalipoproteinele. Mărimea moleculelor determină viteza cu care acestea se separă, adică viteza de flotaţie măsurată în unităţi Swedberg (Sf), precum şi noţiunea de densitate a lipoproteinelor. Se subînţelege că moleculele mari, cum sînt chilomicronii, posedă o viteză de flotaţie mare şi o densitate mică,

Scanned with OKEN Scanner

pe cînd cele mici, ca HDL, determină o densitate mare și au o viteză de separare mică.

În funcție de aceste date, ultracentrifugarea a permis separarea lipoproteinelor în 4 clase majore :

— chilomicronii ;
— VLDL (very low density lipoprotein) ;
— LDL (low density lipoprotein) ;
— HDL (high density lipoprotein) ;

(5) *alte metode :* cromatografia, în special ca metodă de cercetare, metode nefelometrice etc.

Deși, ca importanță, electroforeza și ultracentrifugarea au permis de fapt caracterizarea diverselor clase de lipoproteine, ele nu sînt metode de rutină. După cum se va vedea ulterior, diagnosticul curent se poate face și pe baza unor date mai reduse : observarea aspectului plasmei sau serului, determinarea trigliceridelor, colesterolului și lipidelor totale, care conferă suficiente date pentru probabilitatea tipului de hiperlipoproteinemie și pentru conduita terapeutică corectă.

PRINCIPALELE CLASE DE LIPOPROTEINE

1. *Chilomicronii* (tabelul X) reprezintă forma principală de transport a gliceridelor și a acizilor grași de origine alimentară. Sînt particule vizibile la microscopul cu contrast de fază în sîngele pacienților care au consumat un prînz bogat în lipide, dispărînd la omul sănătos după 12—14 ore de la ultima ingestie de grăsimi.

Chilomicronii sînt constituiți în special din trigliceride ; colesterolul și fosfolipidele sînt în cantități mici, iar componenta proteică este foarte redusă. Particulele de chilomicroni au o mărime de aproximativ 1 500 Å, densitatea cea mai mică și viteza de flotație mai mare de 400.

Locul lor de formare este reprezentat de celulele intestinale, iar destrămarea lor este realizată de lipoproteinlipază la nivel extrahepatic, în țesutul adipos și muscular, precum și la nivelul ficatului. Lipoproteinlipaza propriu-zisă este reprezentată de trigliceridlipază sintetizată în adipocit și avînd sediul la nivelul endoteliilor capilare, unde de fapt acționează asupra chilomicronilor.

2. *VLDL,* etichetate clasic alfa-2-globuline și migrînd electoforetic în zona prebeta, reprezintă principalul vehicul al trigliceridelor endogene. Ele conțin în special trigliceride, colesterol liber și esterificat și o cantitate mică de acizi grași liberi. Componenta proteică este mai puternică decît cea a chilomicronilor ; particulele VLDL sînt mai mici decît chilomicronii (450—700 Å), densitatea cuprinsă între 0,94—1,006, iar Sf = 20—400.

3. *LDL,* clasic betalipoproteine, reprezintă principalul transportor al colesterolului liber și esterificat. Din punct de vedere chimic, colesterolul total reprezintă 45%, fosfolipidele 20%, gliceridele 8—11%, acizii grași liberi 1%. Componenta proteică este importantă și eterogenă. LDL migrează electroforetic în zona beta, au o densitate între 1,006—1,063, o mărime a particulelor în medie de 250 Å, iar Sf = 0—20.

Scanned with OKEN Scanner

4. *HLD*, migrînd electroforetic între albumină şi zona alfa-1-globulinelor, transportă fosfolipide, colesterol liber şi esterificat, avînd o componentă proteică puternică (49%).

TABELUL X

Principalele caracteristici ale lipoproteinelor (după Beaumont)

Lipoproteine	Ultracentrifugare	Poziţia ELFO	Triglicer-ide %	Colesterol %	Fo.foli-pide %	Proteine %
Chilomicroni	Chilo :<0,94	Chilo-microni	75—95	2—12	3—15	0,5—2,5
Prebetalipo-proteine	VLDL 0,94—1,006	Prebeta LP	50—80	10—25	10—25	2—10
Betalipo-proteine	LDL 1,006—1,063	Beta LP	8—11	45	20	25
Alfalipo-proteine	HDL 1,063—1,210	Alfa LP	Urme	20	30	50

TABELUL XI

Valorile normale ale colesterolemiei şi ale trigliceridemiei (Klör, Ditschuneit, Mincu)

Autor	Colesterol mg %		Trigliceride mg %	
	B	F	B	F
Fredrickson (Washington)	240	251	104	83
Wood (California)	218	231	154	129
Carlson şi *Lindstedt* (Suedia)	275	325	140	112
Dyerberg şi *Hyörne* (Danemarca)	305	338	100	120
Klemens şi colab. (R.F.G.)	205	220	120	110
Man şi colab. (Kenia-Massai)	130	—	—	—
Mathur şi colab. (India)	188	—	—	—
Mincu şi colab. (R. S. România)	240	230	127	123

DEFINIREA NORMALULUI LIPIDIC

Stabilirea valorilor considerate normale pentru principalele clase de lipide este un act a cărui dificultate egalează chiar importanţa lui. La baza operaţiei, stau studii epidemiologice prelucrate statistic, efectuate pe grupuri de populaţie „sănătoasă" sau „aparent sănătoasă". Chiar definirea noţiunii de sănătos este diferită; cu toate acestea poate fi astfel socotit un grup de subiecţi normoponderali, fără anomalii clinico-biologice, decelabile

Scanned with OKEN Scanner

prin mijloace curente de diagnostic şi fără antecedente eredocolaterale de boli cardiovasculare sau metabolice (diabet zaharat, gută, hiperlipoproteinemie).

Normalul poate varia considerabil, în funcţie de o serie de factori cum sînt :

— *vîrsta* (valorile principalelor lipide umane sînt reduse la naştere, cresc progresiv, ajungînd la maximum la 60—70 ani) ;

— alimentaţie (există valori mari ale colesterolului la marii consumatori de lipide saturate, faţă de consumatorii de lipide nesaturate) ;

— sex (colesterolul este mai mare la femei decît la bărbaţi, în unele decade de vîrstă, invers fiind comportamentul trigliceridelor) ;

— alţi factori (activitate fizică, zonă geografică, sezon etc.).

Date fiind cele enunţate anterior, este uşor de înţeles marea variabilitate în limite destul de largi ale colesterolului şi ale trigliceridelor plasmatice, fapt relevat şi de tabelul XI pentru decada a 6-a de vîrstă, din care reiese de asemenea că pentru ţara noastră, valorile principalelor lipide se înscriu în zona cifrelor medii.

Astăzi, cu toate că nu se poate face o demarcaţie tranşantă şi valabilă pentru toate zonele geografice, se consideră că cifre ale colesterolemiei peste 270 mg%, indiferent de vîrstă, şi ale trigliceridemiei peste 150 mg%, trebuie interpretate ca avînd semnificaţie clar patologică.

Fosfolipidele normale sînt cuprinse între 150—200 mg%, iar concentraţia acizilor graşi liberi variază între 10—20 mg%.

DIAGNOSTIC

În materie de patologie a lipidelor, se utilizează mai mulţi termeni, care în general se deosebesc prin conţinut.

Hiperlipidemia semnifică creşterea nivelului plasmatic al esterilor naturali ai acizilor graşi (trigliceride, colesterol, fosfolipide), deosebindu-se hipercolesterolemii pure, hipertrigliceridemii pure şi hiperlipidemii mixte.

Hiperlipemia subînţelege creşterea tuturor substanţelor extrase prin solvenţi organici, deci şi a acelora care nu sînt esteri (steroizi, vitamine liposolubile etc.).

Hiperlipoproteinemia, termen propus de *Fredrickson*, este cel mai corect utilizat, deoarece el cuprinde atît modificările cantitative, cît şi pe cele calitative, avînd prin urmare un conţinut mai larg decît celelalte denumiri.

Pe baza investigaţiilor paraclinice, s-au întocmit numeroase clasificări ale hiperlipoproteinemiilor, dintre care vom expune numai două : cea bazată pe determinarea tipului de hiperlipoproteinemie şi clasificarea etiologică.

Clasificarea bazată pe tipul de lipoproteine în exces, propusă în 1965 de către *Fredrickson* şi *Levy*, cuprinde 5 tipuri (I—V) şi a fost completată de către experţii O.M.S. la Geneva în 1970, prin subdivizarea tipului II în *a* şi *b*, fiind adoptată în toată lumea.

Diagnosticul acestor tipuri se bazează pe o serie de criterii rezumate în tabelul XII.

Scanned with OKEN Scanner

Tipul I prezintă următoarele caractere :

— testul chilomicronilor pozitiv : prezența acestora în plasmă la 12—16 ore de la ultima masă cu regim normal, sub forma unui strat cremos la suprafață, infranatantul rămînînd clar ;

— trigliceridele masiv crescute ; colesterolul normal sau moderat crescut ; raportul C/TG mai mic de 0,2 (cînd acest raport este mai mic de 0,1, diagnosticul tipului I este sigur) ;

— electroforeza relevă banda chilomicronilor la locul de start, restul lipoproteinelor fiind prezente în cantități reduse sau chiar absente ;

— ultracentrifugarea confirmă electroforeza.

Tipul I este rar, fiind cel mai frecvent familial și se transmite în mod autosomal recesiv. Principala anomalie este activitatea aproape nulă a lipoproteinlipazei. Tipul I, denumit și hipertrigliceridemie exogenă, este lipidodependent și nu este aterogen.

Tipul II a prezintă următoarele caractere :

— plasma clară ;

— colesterolul foarte crescut ; trigliceridele normale ; raportul C/TG mai mare de 1,5 ;

— electroforeza evidențiază o bandă beta intensă, lipsa chilomicronilor, celelalte benzi fiind normale ;

— ultracentrifugarea izolează LDL în cantitate crescută, VLDL și HDL fiind normale.

Tipul II b prezintă următoarele caractere :

— plasma clară sau ușor opalescentă (nu are valoare diagnostică) ;

— colesterolul mult crescut ; trigliceridele ușor crescute ; raportul C/TG variabil, fără valoare diagnostică ;

— electroforeza relevă benzile beta și prebeta intense, alfa normală, iar chilomicronii absenți ;

— ultracentrifugarea pune în evidență cu precădere LDL (test diagnostic) și VLDL.

Tipurile II a și II b pot fi atît familial, cît și secundar (mixedem, sindrom nefrotic etc.). Modul de transmitere este autosomal dominant, iar ateroscleroza este frecventă, precoce și severă, homozigoții putînd deceda prin infarct miocardic, chiar înaintea vîrstei de 20 de ani.

Tipul III prezintă următoarele caractere :

— plasma opalescentă la 24 de ore ;

— colesterolul și trigliceridele crescute în procentaj asemănător, raportul C/TG egal cu unitatea (putînd varia între 0,3 și 2) ;

— electroforeza pe hîrtie și agar evidențiază o bandă beta largă (broad beta), din poziția beta pînă în prebeta inclusiv. Electroforeza pe gel de poliacrilamidă relevă o bandă prebeta largă, dar locul de migrare beta este liber. Prezența benzii prebeta în ambele tipuri de electroforeză, alături de absența benzii beta în gel de poliacrilamidă, este testul de siguranță pentru diagnostic (95% din cazuri) ;

— ultracentrifugarea pune în evidență creșterea marcată a VLDL cu Sf = 100—400 și raport C/TG în această fracțiune mai mare de 0,4 (normal = 0,2).

Scanned with OKEN Scanner

Şi acest tip poate fi primar, cu transmitere autosomal recesivă, sau secundar. Ateroscleroza este frecventă, precoce, iar toleranţa la glucide este scăzută (6% diabet zaharat clinic, 46% diabet zaharat biochimic).

Tipul IV prezintă următoarele caractere :

— plasma lactescentă, fără strat cremos ;

— colesterolul normal sau moderat crescut, trigliceridele crescute comparativ mai mult, raportul C/TG variabil (important pentru diagnostic) ;

— electroforeza şi ultracentrifugarea evidenţiază banda prebeta intensă, respectiv creşterea VLDL, LDL fiind normale.

Cînd este primar, modul de transmitere este autosomal dominant. Toleranţa la glucide poate fi scăzută pînă la 20% din cazuri, ateroscleroza fiind frecventă. Denumit şi hipertrigliceridemie endogenă, tipul IV este glucidodependent şi constituie cea mai frecventă formă de hiperlipoproteinemie întîlnită în diabetul zaharat.

Tipul V prezintă următoarele caractere :

— plasma opalescentă, cu strat cremos la suprafaţă ;

— colesterolul crescut, trigliceridele foarte crescute ; raportul C/TG mai mare de 0,15 şi mai mic de 0,6 ;

— electroforetic, apare o bandă prebeta intensă, cu prezenţa chilomicronilor ;

— ultracentrifugarea relevă prezenţa marcată a chilomicronilor şi creşterea VLDL, restul claselor fiind scăzute.

Este un tip rar întîlnit, toleranţa la glucide poate fi scăzută, ateroscleroza poate fi prezentă, iar transmiterea genetică este recesivă.

*

După cum am amintit anterior, tipizarea orientativă, dar practică, a hiperlipoproteinemiilor poate fi efectuată prin interpretarea corelativă a valorilor colesterolului, trigliceridelor şi a testului chilomicronilor. Se pot întîlni următoarele situaţii :

1. Colesterol normal, trigliceride mult crescute, raport C/TG mai mic de 0,2, testul chilomicronilor pozitiv, cu infranatant clar ; diagnosticul tipului I este aproape sigur.

2. Colesterol crescut şi trigliceride normale ; această combinaţie semnifică aproape exclusiv o hiperlipoproteinemie tip II a.

3. Colesterol crescut, trigliceride 150—400 mg% ; diagnosticul se orientează către tipul II b sau IV. Pentru a distinge aceste două tipuri, este necesară determinarea LDL, conform ecuaţiei LDL = C—(TG/5 + HDL). Deoarece HDL nu se pot determina uşor, se consideră a fi în medie de 45. Concentraţia crescută a LDL (peste 225) înseamnă tip II, LDL normale înseamnă tip IV.

4. Colesterol crescut, trigliceride 400—1 000 mg% ; diagnosticul se orientează către tipul IV sau V. Testul chilomicronilor pozitiv în tipul V face diferenţierea.

5. Colesterol crescut, trigliceride peste 1 000 mg% ; aceasta semnifică aproape întotdeauna tipul V, testul chilomicronilor fiind pozitiv cu infranatant tulbure.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XII

Criterii de diagnostic în hiperlipoproteinemii

	I	II a	II b	III	IV	V
Aspectul serului (plasmei) la 24 de ore	Clar Strat cremos	Clar	Clar (uşor opalescent)	Opalescent	Opalescent	Strat cremos Infranatant opalescent
Colesterol Trigliceride	(+) +++	+++ Normale	+++ +	++ ++	(+) ++	+ +++
Colesterol / Trigliceride	<0,2 (<0,1)	>1,5	>1 (variabil)	1 (0,3—2)	<1	0,15—0,6
Electroforeza	Chilomicroni	Beta LP	Beta LP şi prebeta LP	„Broad" beta LP (beta LP larg)	Prebeta LP	Chilomicroni Prebeta LP
Frecvenţa aterosclerozei	Foarte rar —	Frecvent Frecventă, precoce, severă	Frecvent Frecventă, precoce, severă	Rar Frecventă	Frecvent Precoce	Rar —
Toleranţa la glucide	Normală	Normală	Normală	↓ 50%	↓	↓
Transmitere	Autosomal recesiv	Dominant	Dominant	Recesiv	Dominant	Recesiv
Ultracentrifugare	Chilomicroni	LDL++	LDL+++ VLDL+++	VLDL anormal (beta VLDL)	VLDL++ LDL=N	Chilomicroni VLDL+

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere *etiologic* (tabelul XIII), fiecare din cele 6 tipuri expuse se împarte în două forme :

— *primară*, condiţionată genetic ;

— *secundară* unor afecţiuni bine definite (hipotiroidism, diabet zaharat dezechilibrat, sindrom nefrotic, boli autoimune etc.).

Şi această clasificare are o deosebită importanţă, deoarece impune tratamentul bolilor, care determină hiperlipoproteinemii secundare.

TABELUL XIII

Cauze ale hiperlipoproteinemiilor secundare

Tip I	Diabet zaharat dezechilibrat Pancreatită Etilism acut Lupus eritematos diseminat Disglobulinemii
Tip II	Diabet zaharat dezechilibrat Hipotiroidism Sindrom nefrotic Mielom multiplu Maladie Waldenström Icter obstructiv Porfirie
Tip III	Diabet zaharat insulinodependent dezechilibrat Disglobulinemii Hipotiroidism
Tip IV	Diabet zaharat dezechilibrat Sindrom nefrotic Hipotiroidism Disglobulinemii Pancreatită Anticoncepţionale orale Corticosteroizi Insuficienţă renală cronică Etilism acut Regim hiperglucidic Obezitate
Tip V	Diabet zaharat dezechilibrat Pancreatită cronică Etilism acut Sindrom Zieve

TRATAMENT

Răspunsul la întrebarea privind necesitatea tratamentului hiperlipoproteinemiilor este deja cunoscut şi este categoric afirmativ. Argumentele par astăzi deosebit de fundamentate şi sînt bazate pe marea frecvenţă a ateromatozei (coronariană, cerebrală, periferică), la pacienţii cu tablou patolipidic, pe de o parte, şi pe gravitatea unora dintre manifestările clinice mai rare, ca pancreatita acută şi crizele dureroase abdominale, pe de altă parte.

Scanned with OKEN Scanner

Anticipînd discuţiile despre ateroscleroză, amintim şi aici că numeroase studii au demonstrat existenţa unei relaţii statistice semnificative între cifra colesterolului plasmatic şi ateromul coronarian, chiar în sînul populaţiei considerată normocolesterolemică. Există cercetări, care arată că la o colesterolemie de 300—400 mg%, riscul cardiopatiei ischemice este de 33%, iar la cifre de 400—500 mg%, acest risc este de 50%.

Fredrickson, într-un studiu pe 11 familii cu hiperlipoproteinemie tip II eterozigot, urmărite pe o perioadă de 20 de ani, relevă un procentaj de afecţiuni coronariene de 32%, faţă de 1,3% la indivizii sănătoşi.

Dacă hiperlipoproteinemiile mixte sînt, de asemenea, deosebit de aterogene, în schimb creşterea trigliceridelor (tip I, V) nu predispune la ateroscleroză; aceasta nu exclude însă necesitatea unui tratament susţinut, pentru prevenirea crizelor dureroase abdominale şi a pancreatitei acute, care apar cînd hipertrigliceridemia este deosebit de severă.

Din datele expuse, se deduce cu uşurinţă scopul tratamentului hiperlipoproteinemiilor: obţinerea unor valori sanguine normale, pentru o durată indefinită, în vederea prevenirii aterosclerozei şi a complicaţiilor ei.

Tactica instituirii şi conducerii tratamentului hiperlipoproteinemiilor este unanimă şi constă în prescrierea iniţială a unui regim alimentar adecvat, pentru o perioadă de cel puţin 3 luni. Dacă, în acest timp, nu se obţin rezultatele enunţate de însuşi scopul terapiei (normalizarea tabloului lipidic), se introduce şi medicaţia hipolipemiantă, considerată eficace pentru tipul respectiv.

O noţiune a cărei însuşire este obligatorie, este marea durată a tratamentului, de ani de zile sau întreaga viaţă, precum şi precocitatea instituirii, mai ales la omozigoţi. Din nerespectarea acestei necesităţi, poate decurge eşecul, datorat fie medicului, care n-a fost suficient de convingător, fie pacientului insuficient instruit, care adesea întrerupe temporar sau chiar definitiv tratamentul.

Deoarece importanţa regimului alimentar corect este deosebită, considerăm utilă o expunere a principiilor lui, înainte de descrierea tratamentului medicamentos. Dieta poate fi singurul mijloc eficace de tratament (în tipul I şi în tipul V), poate juca un rol important (în tipul III şi în tipul IV) sau poate avea o influenţă terapeutică mai modestă (în tipul IIa şi IIb).

TRATAMENTUL DIETETIC

Tratamentul dietetic în hiperlipoproteinemii se bazează pe cîteva reguli principale:

a) Normalizarea greutăţii corporale, prin prescrierea unui regim alimentar adecvat este o necesitate imperioasă, obezitatea fiind prezentă de regulă la tipurile III, IV şi V. S-a dovedit că există un paralelism între creşterea ponderală şi valorile lipidelor sanguine, după cum scăderea în greutate ameliorează tabloul lipidic cu 10—50%.

b) Consumul de lipide se limitează, în general, la sub 30—35% din raţia calorică zilnică. O reducere drastică se indică în tipul I, în care cantitatea admisă este mai mică de 30 g/zi. Cantitatea de colesterol alimentar (tabe-

Scanned with OKEN Scanner

lul XIV) nu trebuie să depășească 300 mg/24 de ore (normal 600—800 mg), în special în tipul II, măsura fiind utilă și în alte tipuri (III, IV, V).

Aspectul calitativ al ingestiei de lipide este deosebit de important și implică consumul crescut de acizi grași polinesaturați, de origine vegetală, preferențial față de grăsimile de origine animală. Raportul grăsimi polinesaturate/grăsimi saturate, care în mod normal este de 0,3—0,4, trebuie să ajungă la 1,5—2, putîndu-se reduce astfel colesterolemia și trigliceridemia cu 15—30%. Indicațiile surplusului de grăsimi polinesaturate sînt hiperlipoproteinemiile tip IIa, IIb, III, IV, V, cu toate că se discută creșterea frecvenței litiazei biliare, prin consumul excesiv al unor astfel de lipide.

TABELUL XIV

Conținut în colesterol al principalelor alimente (după Luyckx)

Alimente	Colesterol mg/100 g
Creier	2 200—2 400
Gălbenuș de ou (230 mg/gălbenuș)	1 400
Caviar, homar	250—500
Unt	280
Brînzeturi	150—200
Carne vită, porc	100—120
Carne vițel, oaie	70
Pește, pui	60—90
Lapte integral	10
Lapte degresat	3

c) Limitarea consumului de glucide la 40—45% din totalul caloric, se recomandă în tipurile IV și V, la care există asociată deseori o tulburare a metabolismului glucidic. În unele forme de tip IV, așa-zise glucidodependente, restrîngerea glucidelor este mult mai eficace decît restrîngerea lipidelor, ducînd la reducerea VLDL.

d) Restricția consumului de alcool se impune, cunoscut fiind că acesta poate agrava sau chiar provoca creșterea trigliceridelor. În tipul I și V contraindicația alcoolului este fermă, iar în tipul III și IV medicul trebuie să raționalizeze consumul acestuia, reducîndu-se (dacă totuși acesta nu poate fi evitat) rația calorică globală pe seama glucidelor.

Regimul alimentar în funcție de tipul hiperlipoproteinemiei (tabelul XV) :

Tipul I poate beneficia de un regim alimentar normocaloric sau hipocaloric la obezi, normoprotidic și normoglucidic. Principalele mențiuni se referă la reducerea marcată a lipidelor animale și vegetale, pînă la maximum 30 g/zi și la interzicerea consumului de alcool. În plus, se pot adăuga uleiuri, care conțin acizi grași cu lanț mediu (mai puțin de 12 atomi de carbon), cum sînt acidul caproic, caprilic și capric, care nu se transformă în chilomicroni, trecînd direct în portă.

Tipul II beneficiază de un regim alimentar normo- sau hipocaloric (scăderea în greutate fiind indicată mai ales în tipul IIb), normoprotidic și normoglucidic. În schimb, este imperios necesar un regim hipolipidic ; can-

titatea de grăsimi de origine animală admisă este de maximum 20—30 g/zi, iar colesterolul nu va depăşi 300 mg. Totul se completează cu uleiuri vegetale, consumate de preferinţă crude.

Deoarece normalizarea greutăţii corporale este obligatorie în *tipul III*, regimul alimentar este hipocaloric. Cantitatea de glucide alimentare trebuie redusă pînă la aproximativ 40% din necesarul caloric, cu eliminarea glucidelor concentrate, rapid absorbabile. Restricţia interesează şi colesterolul, ca şi în tipul II, în schimb cantitatea totală de lipide permise poate fi apropiată de cea normală, în funcţie de necesitatea calorică şi pe bază de acizi graşi polinesaturaţi. Alcoolul trebuie evitat.

Reducerea greutăţii cît mai aproape de normal este necesară şi în *tipul IV* de hiperlipoproteinemie, la care se adaugă limitarea glucidelor la 30—40% din totalul caloric zilnic şi excluderea alcoolului. Colesterolul alimentar se reduce la 300—500 mg/zi, compensat după necesităţi cu uleiuri vegetale.

În *tipul V*, în afara unui regim hipocaloric necesar pentru scăderea ponderală, se indică cu rigurozitate eliminarea consumului de alcool. Dieta trebuie să fie hipoglucidică, hipolipidică pe bază de grăsimi polinesaturate, cu admiterea unei cantităţi de colesterol, cuprinsă între 300—500 mg/zi.

TABELUL XV

Regimul alimentar în hiperlipoproteinemii

Aport	Tip					
	I	II *a*	II *b*	III	IV	V
Caloric	Adecvat	Adecvat	↓ Greutăţii corporale	↓ Greutăţii corporale →N	↓ Greutăţii corporale →N	↓ Greutăţii corporale →N
Lipide	Sub 30 g/zi	↓		—	—	↓
Colesterol	—	↓ <300 mg		↓ <300 mg	↓ <500 mg	↓ <500 mg
Lipide nesaturate	—	Da		Da	Da	Da
Glucide	N—	→N		↓ <40%	↓ <40%	↓ <40%
Proteine	N	→		→	→	→
Alcool	Exclus	Redus, exclus		Redus, exclus	Exclus !	Exclus !

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

REGULI GENERALE

1. Tratamentul medicamentos trebuie aplicat precoce, înaintea apariţiei semnelor de ischemie, chiar din copilărie sau adolescenţă, dacă este vorba de omozigoţi.
2. Perioada de administrare trebuie să fie îndelungată, deoarece hiperlipoproteinemia este o stare cronică, iar medicaţia este în general bine tolerată.
3. Terapia este necesară chiar la pacienţii asimptomatici ; justificarea este cu atît mai mare, cu cît hiperlipoproteinemia este mai severă, iar subiectul mai tînăr.
4. Accesele de pancreatită şi durerile abdominale frecvente constituie indicaţii ale tratamentului hipolipemiant.

MODUL DE ACŢIUNE AL SUBSTANŢELOR HIPOLIPEMINATE

Pentru înţelegerea modului de acţiune al diverselor substanţe hipolipemiante, vor fi expuse sumar cîteva noţiuni, privind *metabolismul colesterolului* şi al *trigliceridelor*, în strînsă relaţie cu rolul acizilor biliari în acest domeniu.

Absorbţia colesterolului (fig. 25) de provenienţă exogenă sau endogenă are loc la nivelul jejunului, în prezenţa bilei şi sucului pancreatic. În lumenul intestinal, sub acţiunea colesterolesterazei pancreatice şi în prezenţa acizilor biliari, are loc hidroliza colesterolului esterificat şi transformarea lui în colesterol liber. Odată format, acesta se solubilizează în acizi biliari, alături de monogliceride şi fosfolipide, formînd micelii mixte. Din acestea, în mod incomplet cunoscut, colesterolul şi celelalte lipide trec în celula epiteliului intestinal, de unde după esterificare trec în capilarele limfatice. Împreună cu trigliceridele, fosfolipidele şi proteinele formează lipoproteine, care ajung în circulaţia generală, pe calea canalului toracic.

Biosinteza colesterolului (fig. 26) are loc în special la nivelul hepatocitului, dar şi în peretele intestinal, piele, ţesut adipos etc., după o secvenţă de reacţii multiple şi complexe.

Ritmul biosintezei colesterolului depinde de trei factori :

— cantitatea de colesterol alimentar (dieta excesivă în colesterol provoacă depresia sintezei hepatice, prin inhibiţia transformării betahidroxi-betametil-glutaril CoA în mevalonat) ;

— aportul caloric (foamea duce la scăderea colesterolosintezei hepatice prin blocarea aceleiaşi etape, posibil prin scăderea activităţii hidroxi-metil-glutaril-CoA-reductazei) ;

— disponibilul de acizi biliari şi funcţionalitatea ciclului enterohepatic al acestora.

Mecanismul intim de acţiune al acizilor biliari asupra sintezei hepatice de colesterol nu este clarificat. Absenţa acizilor biliari din intestin, prin fistulă chirurgicală sau administrarea de sechestranţi de tip colestiramină, conduce la creşterea biosintezei colesterolului, probabil indirect, prin diminuarea

Scanned with OKEN Scanner

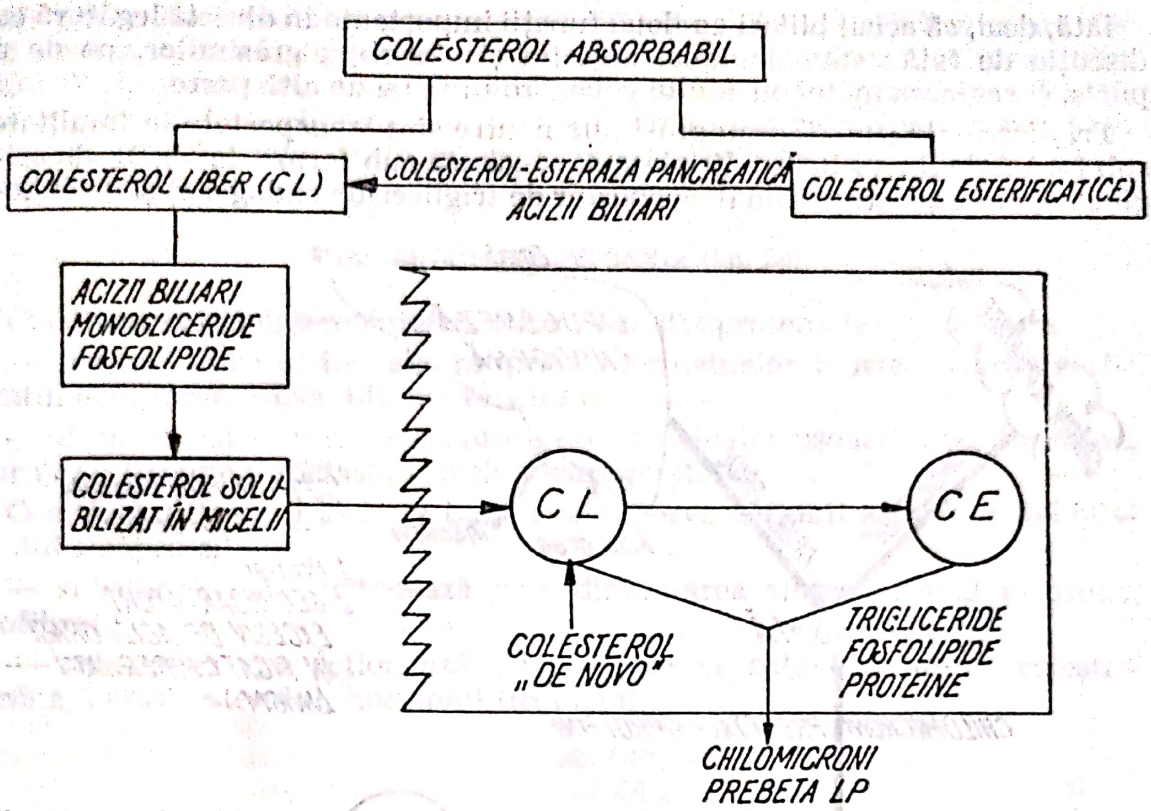


Fig. 25. — Absorbția colesterolului (după ***Treadwell, Vahouny***, modificat de ***Mincu***).

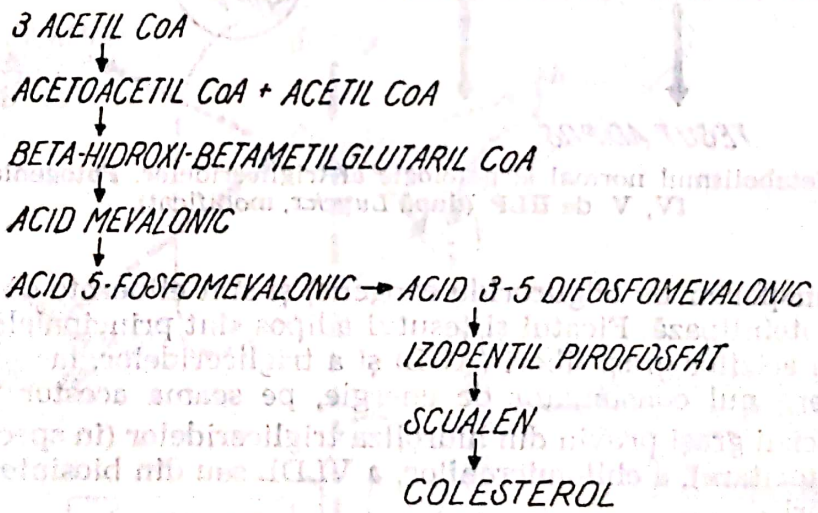


Fig. 26. — Principalele etape ale biosintezei colesterolului.

absorbției intestinale a acestuia. Există, de asemenea, o altă ipoteză, destul de seducătoare, dar neconfirmată, conform căreia acizii biliari inhibă — prin mecanism feed-back — propria lor sinteză din colesterol ; ca urmare, acesta crește în ficat, iar sinteza lui va fi inhibată. Se presupune că releul de acțiune al acizilor biliari este hidroxi-metil-glutaril-CoA-reductaza, inhibată de aceștia.

Iată, deci, că acizii biliari au două funcții importante în directă legătură cu discuția de față : emulsionarea, digestia și absorbția grăsimilor, pe de o parte, și reglarea metabolismului colesterolului, pe de altă parte.

Trigliceridele (fig. 27) sau grăsimile neutre sînt transportate în totalitate sub formă de lipoproteine. În plasmă, se găsesc sub formă de VLDL de origine hepatică și intestinală (transportor de trigliceride endogene) și de chilo-

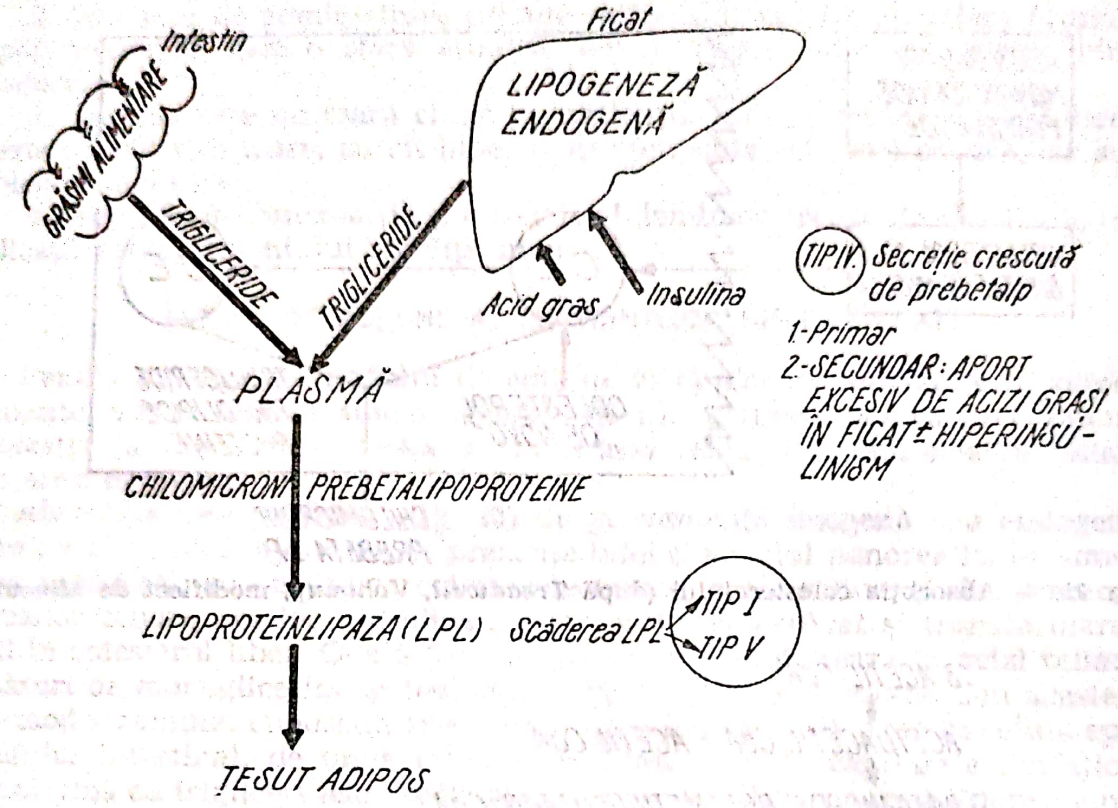


Fig. 27. — Metabolismul normal și patologic al trigliceridelor. Patogenia tipurilor I, IV, V de HLP (după *Luyckx*, modificat).

microni (transportor de trigliceride exogene) și sînt eliberate din aceștia de către lipoproteinlipază. Ficatul și țesutul adipos sînt principalele organe de prelucrare a acizilor grași liberi (AGL) și a trigliceridelor, iar țesutul muscular este organul consumator de energie, pe seama acestor principii.

În ficat, acizii grași provin din hidroliza trigliceridelor (în special adipocitare și hepatocitare), a chilomicronilor, a VLDL sau din biosinteza *de novo*, din precursori.

Trigliceridele hepatice provin din :

— sinteza *de novo* din precursori glucidici sau lipidici ;

— sinteza *de novo* din glicerol ;

— sinteza din acizi grași, care la rîndul lor provin din lipoliza trigliceridelor adipocitare, hepatocitare sau mezenterice ;

— sinteza din acizi grași, eliberați din chilomicroni sau VLDL, sub influența lipoproteinlipazei.

Trigliceridele țesutului adipos provin fie din VLDL și chilomicroni, fie din sinteza lor intraadipocitară, sursele de acizi grași în țesutul adipos uman fiind AGL circulanți, AGL proveniți din hidroliza trigliceridelor—VLDL sau trigliceridelor—chilomicroni, sub influența lipoproteinlipazei, sau AGL proveniți din hidroliza trigliceridelor intraadipocitare, prin acțiunea sistemului lipazic.

SUBSTANȚE HIPOLIPEMIANTE (fig. 28)

Clasificarea hipolipemiantelor, după clasa lipoproteinelor în exces :

— droguri, care acționează asupra lipoproteinelor foarte ușoare : clofibratul (*Clofibrat*, Atromid), acid nicotinic ;

— droguri, care acționează asupra lipoproteinelor ușoare : colestiramina, hormonii tiroidieni, betasitosterolul, estrogenii.

O altă clasificare a avut la bază evidențierea acțiunii asupra metabolismului lipoproteinelor :

— substanțe, care acționează prin diminuarea sintezei : acid nicotinic, clofibrat ;

— substanțe, care acționează prin creșterea catabolismului : colestiramina, betasitosterolul, hormonii tiroidieni.

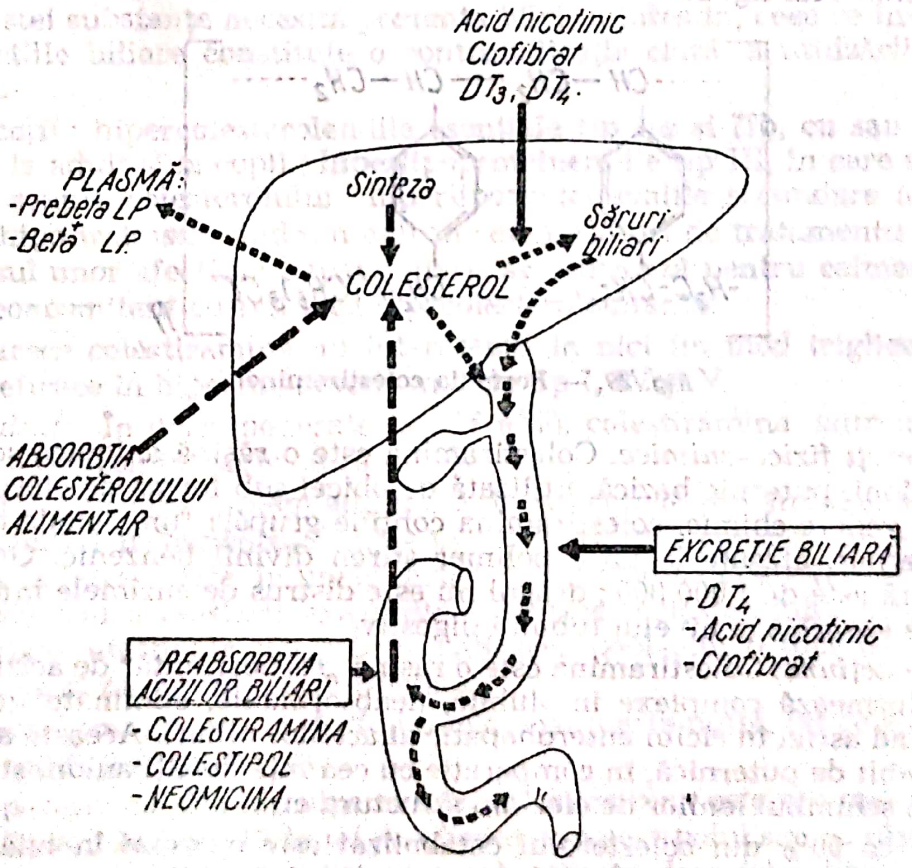


Fig. 28. — Modul de acțiune al unor medicamente hipolipemiante (după *Luyckx*, modificat).

Aceste clasificări au dezavantajul de a fi prea schematice, deoarece un drog poate acționa în mai multe moduri ; astfel, clofibratul diminuă sinteza lipoproteinelor ușoare, dar în același timp potențează și catabolismul lor.

Este deci mai logic să se adopte o clasificare, care are la bază criteriul acțiunii asupra colesterolului, deoarece acesta este elementul biologic cel mai important al procesului de ateroscleroză, pe de o parte, iar hipercolesterolemia poate rezulta din creșterea mai multor clase de lipoproteine, de care este legată în organism, pe de altă parte.

În acest sens, s-a propus următoarea clasificare, în general adoptată astăzi :

— substanțe care acționează prin inhibiția reabsorbției intestinale a colesterolului ;

— substanțe, care acționează asupra metabolismului lipidelor în diverselo lui etape ;

— modificatori ai proprietăților fizice ale lipoproteinelor circulante.

Substanțe care inhibă reabsorbția intestinală a colesterolului

Colestiramina (Questran, Cuemid).

Formulă : vezi fig. 29.

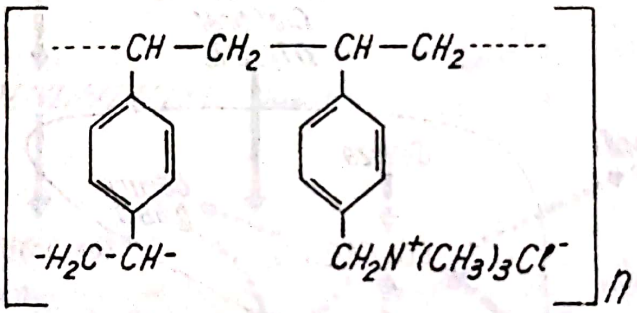


Fig. 29. — Formula colestiraminei.

Proprietăți fizico-chimice. Colestiramina este o rășină anionică schimbătoare de ioni, puternic bazică, utilizată de obicei sub formă de clorură. Din punct de vedere chimic, colestiramina conține grupări funcționale de amoniu cuaternar, atașate la un copolimer stiren divinil benzenic. Greutatea moleculară este de 1 000 000 ; drogul nu este distrus de enzimele intestinale și nu este absorbit la nivelul tubului digestiv.

Mod de acțiune. Colestiramina este o rășină „sechestrantă" de acizi biliari, cu care formează complexe insolubile, neabsorbabile, eliminate în fecale, intervenind astfel în ciclul enterohepatic al acizilor biliari. Această afinitate este deosebit de puternică, în comparație cu cea față de alți anioni și se produce prin schimbul ionilor de clor din structura ei.

Se știe că 90% din colesterolul catabolizat este excretat în bilă, direct dar mai ales oxidat în ficat în vederea sintezei acizilor biliari primari : colic și chenodezoxicolic. Sinteza de acizi biliari este reglată, după cum am amin-

tit deja, printr-un mecanism feed-back, stimulul fiind constituit de concentrația de acizi biliari din sîngele portal, adică proveniți din ciclul enterohepatic.

Sechestrarea acizilor biliari de către colestiramină are ca efect scăderea concentrației portale a acestora și consecutiv stimularea sintezei de acizi biliari din colesterol, care se vor pierde în continuare în fecale. Ca urmare a degradării colesterolului, apare tendința de creștere a sintezei endogene, care însă este cu mult mai mică decît eliminarea digestivă. Experimental, la hamster, s-a putut preciza că mecanismul, prin care colestiramina duce la creșterea sintezei de colesterol, este stimularea hidroxi-metil-glutaril-CoA-reductazei (HMG reductaza), la nivelul formării mevalonatului ; de asemenea, stimularea 7-alfa-hidroxilazei conduce la exacerbarea sintezei de acizi biliari.

Pînă la urmă, bilanțul general al colesterolului este puternic negativat, pe cînd trigliceridele nu sînt deloc influențate.

Argumentele privind susținerea modului de acțiune al colestiraminei sînt multiple. Astfel, cantitatea de acizi biliari în fecale crește de 3—10 ori, iar utilizarea colesterolului marcat a arătat că valoarea colesterolemiei diminuă concomitent. Dozarea acizilor biliari plasmatici indică o scădere a concentrației lor, încă din primele săptămîni de terapie ; întreruperea administrării colestiraminei are ca efect revenirea concentrației acizilor biliari. Activitatea acestei substanțe necesită prezența bilei în intestin, ceea ce înseamnă că obstrucțiile biliare constituie o contraindicație clară a utilizării colestiraminei.

Indicații : hipercolesterolemiile esențiale tip II*a* și II*b*, cu sau fără xantoame, la adult și la copil ; hiperlipoproteinemiile tip III, în care acționează numai asupra colesterolului ; hiperlipoproteinemiile secundare (diabet zaharat, hipotiroidism, sindrom nefrotic etc.), alături de tratamentul etiologic. În cursul unor afecțiuni hepatobiliare, se utilizează pentru calmarea pruritului, concomitent cu acțiunea hipocolesterolemiantă.

Deoarece colestiramina nu interesează în nici un mod trigliceridele, ea este ineficace în hiperlipoproteinemii de tip I, IV și V.

Rezultate. În doze moderate (8—16 g/zi), colestiramina antrenează scăderea colesterolului seric cu 15—21 %.

Efectul hipocolesterolemiant apare după primele săptămîni și se menține în tot timpul tratamentului, nivelul colesterolului crescînd în 1—4 săptămîni de la întrerupere. În unele cazuri, colestiramina poate fi ineficace, probabil din cauza creșterii exagerate a sintezei colesterolului peste nivelul pierderilor intestinale sau prin mobilizarea pool-ului tisular de colesterol, care tinde să majoreze colesterolemia.

În cursul tratamentului, fosfolipidele scad foarte puțin, iar celelalte lipide nu se modifică semnificativ.

Comparativ cu alte hipolipemiante, colestiramina este net mai activă decît clofibratul în tipul II, la fel de eficace ca colestipolul sau ca rășina DEAE Sephadex, de asemenea substanțe sechestrante de acizi biliari, fiind însă mult mai bine tolerată.

Scanned with OKEN Scanner

Posologie și mod de administrare. Preparatele comercializate (Questran, Cuemid) se prezintă sub formă de pachețele, care conțin 9 g pudră, adică 4 g substanță activă.

La începutul tratamentului, se administrează 4 g/zi, doza fiind crescută progresiv, la fiecare 8 zile cîte 4 g. Astfel, se poate ajunge — în funcție de toleranța pacientului și efectul hipocolesterolemiant — pînă la 24—36 g/zi. Doza obișnuită, în majoritatea cazurilor, este de 12—16 g/zi. Colestiramina se administrează în apă sau în suc de fructe, înainte sau după masă, în funcție de autori.

Reacții adverse. Colestiramina este, în general, bine tolerată, rareori apărînd reacții secundare, care necesită întreruperea terapiei. Astfel, pot surveni fenomene digestive și anume : constipație (aproximativ 1/3 din cazuri), rareori fiind foarte intensă, cu tablou pseudooclusiv ; flatulență, grețuri, vărsături ; dureri epigastrice ; pancreatită acută (foarte rară), în producerea căreia rolul principal se pare că revine hiperlipoproteinemiei ; steatoreea (din cauza pierderilor exagerate de săruri biliare), cu tulburarea consecutivă a absorbției grăsimilor neutre, dozele mari fiind cele care predispun spre această tulburare.

Cu toate că, la om absorbția vitaminelor liposolubile nu este semnificativ modificată, au fost publicate un caz de hipoprotrombinemie gravă cu hemoragie și un caz de osteomalacie ; în orice caz, este necesară supravegherea bilanțului fosfocalcic, dar problema este complexă, deoarece colestiramina pare să crească absorbția calciului.

În doze mari, colestiramina diminuă *p*H-ul urinar și scade excreția de cloruri, acestea fiind schimbate în special cu bicarbonații, făcînd posibilă apariția acidozei metabolice.

S-a citat efectul litogen al colestiraminei, cu creșterea frecvenței litiazei biliare, precum și creșterea frecvenței cancerului de colon, după administrarea de colestiramină, ambele afirmații neconfirmate cu certitudine.

Interferențele medicamentoase ale colestiraminei sînt legate de tulburarea absorbției altor medicamente. Cea mai importantă este interferența cu antivitaminele K, a căror doză trebuie crescută, cînd se administrează concomitent. Pentru prevenirea acestui efect este necesar ca între administrarea celor două medicamente să fie un interval de 2—4 ore ; intervalul este necesar pentru absorbția prealabilă a anticoagulantului.

Colestiramina poate lega în complexe și alte droguri : acidul acetilsalicilic, fenilbutazona, tetraciclina, clorotiazida, fenobarbitalul, warfarina, tolbutamida, tiroxina și digitalicele (unii autori au propus administrarea ei în combaterea intoxicației digitalice).

Contraindicații. Colestiramina nu este indicată la hipotiroidieni, deoarece antrenează tulburarea absorbției hormonilor tiroidieni prescriși, numai 2,3% din tiroxina administrată trecînd prin bariera intestinală, în prezența drogului, față de 70 % în absența lui.

În concluzie, colestiramina este drogul de elecție în hiperlipoproteinemiile de tip II, avînd în general o toleranță bună.

Colestipolul este un produs organic de sinteză cu structură diferită de cea a colestiraminei, fiind un copolimer insolubil de tetraetilenpentamină și epiclorhidrină cu amine azotate și avînd o greutate moleculară mare.

Scanned with OKEN Scanner

Mod de acţiune. Ca şi colestiramina, colestipolul acţionează prin legarea acizilor biliari în complexe insolubile, eliminate apoi în fecale ; capacitatea sechestrantă este de aceeaşi valoare, ca cea a colestiraminei şi a DEAE Sephadexului.

Indicaţiile sînt identice, ca cele ale colestiraminei.

Posologie. Doza utilizată este de 4—20 g/zi, administrată pe cale orală.

Reacţiile adverse sînt aceleaşi ca ale colestiraminei.

Betasitosterolul (Normosterol, Sitosterol) este o substanţă constituită dintr-un grup de steroli vegetali, care nu se absorb la nivelul intestinului.

Modul de acţiune este acelaşi, ca cel al colestiraminei.

Indicaţiile sînt identice cu cele ale colestiraminei.

Posologie. Doza medie de 4,5—6 g/zi, sub formă de comprimate a 0,5 g. Sub formă de emulsie (Sitosterol emulsie) se administrează înaintea meselor, în cantitate de 30 ml cu sucuri de fructe.

Reacţii adverse. Toleranţa betasitosterolului este în general bună, putînd totuşi provoca uneori diaree sau constipaţie şi greţuri. Rareori, substanţa se poate absorbi, determinînd starea de hiperbetasitosterolemie.

Neomicina *(Negamicin)* este un antibiotic produs din *Streptomyces fradiae*, care formează la nivelul intestinului complexe neabsorbabile cu acizii biliari, pe care îi elimină în fecale.

Modul de acţiune este acelaşi ca al colestiraminei.

Indicaţiile sînt aceleaşi ca ale colestiraminei.

Posologie. Doza indicată în tratamentul hiperlipoproteinemiilor este de 0,5—2 g/zi.

Reacţii adverse. Neomicina poate determina efecte toxice la nivelul rinichiului şi perechii a VIII-a de nervi cranieni, acestea fiind motivele pentru care nu se foloseşte în mod curent.

Substanţe care acţionează asupra metabolismului lipidelor

Clofibratul (*Clofibrat*, Atromid S, Normolipol, Lipomid).

Formulă : vezi fig. 30.

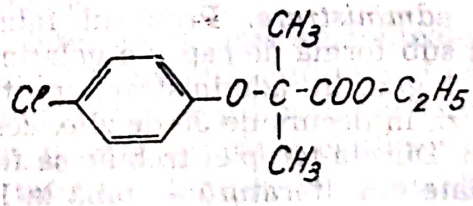


Fig. 30. — Formula clofibratului.

Proprietăţi fizico-chimice. Descoperit în anul 1962, utilizat larg în tratamentul hiperlipoproteinemiilor de aproximativ 10 ani, clofibratul este un ester dietilic al acidului paraclorofenoxiizobutiric. Principiul activ este reprezentat de acidul clofibric, care ia naştere prin hidroliză la nivelul intestinului, unde este absorbit şi trecut în sînge, fiind legat în proporţie de 98% de albumină şi distribuit exclusiv extracelular. Concentraţia plasmatică

Scanned with OKEN Scanner

maximă survine la un interval de 2—4 ore de la administrare, iar eliminarea are loc pe cale urinară, fiind totală în 48 de ore.

Mod de acţiune. Încă din prima săptămînă de administrare, lipidemia începe să diminue. Această scădere interesează în grade variabile colesterolul, trigliceridele şi fosfolipidele. Colesterolul scade mai constant decît trigliceridele, dar moderat, pe cînd acestea din urmă prezintă o diminuare mai marcată, mai ales în cazurile de hiperprebetalipoproteinemie (VLDL), cu sau fără creşterea chilomicronilor.

Mecanismele intime, prin care clofibratul determină aceste modificări, sînt numai parţial descifrate. Colesterolul poate scădea prin :

— scăderea sintezei hepatice, prin inhibiţia probabilă a acetil-CoA-carboxilazei ;

— eliberarea tiroxinei la nivelul ficatului, pe care o înlocuieşte din combinaţia cu albumina plasmatică, hormonul tiroidian fiind astfel principiul, care acţionează asupra metabolismului lipidic ;

— modificarea proprietăţilor LDL, determinată de competiţia clofibratului cu colesterolul provenit din digestie, acesta din urmă fiind înlocuit în molecula LDL ;

— creşterea excreţiei în fecale a sterolilor.

Trigliceridele par să fie modificate prin următoarele mecanisme :

— diminuarea concentraţiei plasmatice şi turnoverului acizilor graşi liberi, prin inhibiţia adenilciclazei adipocitare, care are drept consecinţă scăderea cAMP adipocitar, cu depresia consecutivă a lipolizei, scăderea concentraţiei de acizi graşi şi a sintezei de trigliceride — VLDL ;

— scăderea sintezei hepatice a trigliceridelor ;

— diminuarea secreţiei hepatice a VLDL ;

— creşterea catabolismului VLDL, aşa-zisă capacitate clarifiantă asupra VLDL ;

— scăderea beta—VLDL.

Indicaţii. Clofibratul este util în ordinea descrescîndă a eficacităţii în următoarele tipuri de hiperlipoproteinemie : III, IV, II*b* şi *V*. Medicamentul este total ineficace în tipul II*a*.

Clofibratul se utilizează cu rezultate modeste în tratamentul şi prevenirea retinopatiei diabetice şi în prevenirea emboliilor grăsoase.

Posologie şi mod de administrare. Produsul fabricat în ţara noastră *(Clofibrat)* * se prezintă sub formă de capsule gelatinoase de 250 mg. Tratamentul se începe cu 1 g/zi, în administrare postprandială ; se creşte treptat pînă la 1,5—2 g/zi, în decurs de 30 de zile, această doză fiind menţinută timp de 3—4 luni. Durata terapiei trebuie să fie îndelungată, putînd ajunge — după unele date din literatură — pînă la 10 ani. Efectul asupra lipidelor poate să se instaleze precoce, dar uneori sînt necesare perioade mai lungi, chiar de luni de zile. Există studii care susţin, mai ales în cazurile de hiperlipoproteinemii medii, că clofibratul îşi exercită acţiunea şi într-o administrare discontinuă *(alternate day therapy)*, în doză de 3 g la 2 zile interval, ceea ce reduce riscul efectelor secundare ale terapiei de durată şi costul medicaţiei.

---

* Producător : BIOFARM (R. S. România, Bucureşti)

Reacţii adverse. Clofibratul este un medicament cu toleranţă bună. Totuşi, pot să apară fenomene secundare, de obicei tranzitorii şi de intensitate redusă. Tulburările digestive se manifestă sub formă de greţuri şi/sau diaree, dureri epigastrice şi în hipocondrul drept. Clofibratul nu are toxicitate renală proprie ; el se elimină pe cale renală exclusivă, după glicuronoconjugare locală, ceea ce poate duce la fenomene de acumulare, în cazuri de insuficienţă renală.

Toleranţa hepatică este excelentă, determinată de distribuţia exclusiv extracelulară ; efectuarea probelor funcţionale hepatice nu arată modificări nici după perioade îndelungate de tratament, cu excepţia unor uşoare creşteri ale transaminazelor, semnalate de unii autori la începutul tratamentului. La animal, hepatomegalia este frecventă şi determinată de o hipertrofie celulară, neobservată la om.

Fenomenele hematologice sînt excepţional de rare, şi se pot manifesta prin leucopenie sau agranulocitoză.

Au fost semnalate creşteri în greutate, fără modificări ale compartimentelor hidrice, chiar în cazul unor regimuri hipocalorice.

Fenomene cutanate de tip urticarian şi alopecie se observă rar.

Mialgiile pot fi marcate, traducînd un proces de miozită ; toxicitatea musculară s-ar manifesta în special la cazurile cu hipoalbuminemie, cum sînt, de ex., sindroamele nefrotice.

Impotenţa sexuală, fără scăderea libidoului, apare rar şi este reversibilă la întreruperea tratamentului.

Acţiunea antidiuretică a clofibratului este puternică, ceea ce face ca el să fie eficace în terapia diabetului insipid.

Clofibratul provoacă scăderea adezivităţii şi agregabilităţii plachetare, creşterea activităţii plasminogenului, diminuarea fibrinogenului, în special la cazurile cu valori iniţiale crescute ; aceasta face să se atribuie clofibratului un rol antiaterogen.

În mod uzual, sarcina este contraindicată în cursul terapiei cu clofibrat, deşi nu s-a observat vreun efect clar teratogen la gravidele, care au urmat tratament în primele luni de sarcină.

Cele mai importante interferenţe medicamentoase se referă la antivitamine K, tiroxină şi difenilhidantoină. Antivitaminele K circulă sub două forme, legate de albumină, inactive şi libere sau active. Potenţarea acţiunii acestora rezultă din deplasarea de către clofibrat a unei cantităţi de pe legătura cu albumina, transformîndu-le în substanţe active. Prin urmare, dacă se prescriu concomitent cu clofibratul, posologia antivitaminelor K trebuie redusă cu 25—30%, sub supravegherea mai atentă a indicelui de protrombină. Fenomenul acesta interesează numai cumarinicele (*Trombostop*), nu şi indandionele sau heparina. Tiroxina este eliberată în acelaşi mod, dar importanţa actului este mai redusă, deoarece acest hormon circulă legat în cea mai mare parte de o alfa-2-globulină (thyroxin binding globulin) ; ca urmare, semnele de hipermetabolism nu apar în cursul tratamentului cu clofibrat.

Scanned with OKEN Scanner

Alufibratul (Athérolip-Vifor)
Formula : vezi fig. 31.

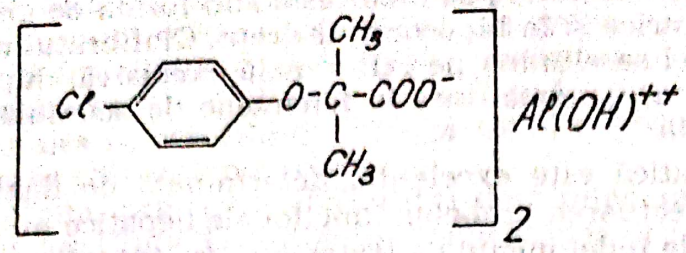


Fig. 31. — Formula alufibratului.

Preparatul conţine clofibrat bazic de aluminiu; se administrează zilnic 1,4—1,8 g.

Clofibridul (Lipénan, MG 46).
Formula : vezi fig. 32.

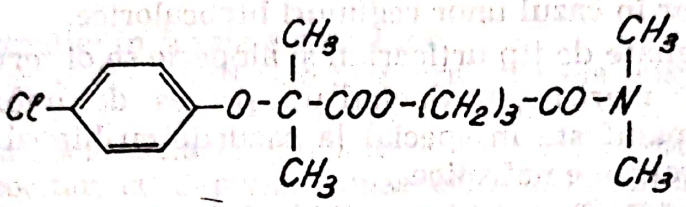


Fig. 32. — Formula clofibridului.

Proprietăţi fizico-chimice : pudră cristalină, insolubilă în apă.
Modul de acţiune este asemănător cu al clofibratului, fiind dotat cu proprietăţi hipocolesterolemiante şi hipolipemiante apropiate, dar cu acţiune coleretică de 2 ori mai puternică. Potenţează mai puţin acţiunea antivitaminelor K şi are o toleranţă digestivă excelentă.
Indicaţii : hipercolesterolemiile pure de grad mediu (tip II*a*), mai puţin hiperlipemiile mixte, trigliceridele nefiind influenţate.
Posologie : capsule de 450 mg ; se administrează în doză de 1,8 g/zi, la prînz şi seara.

Clofibratul de piridoxină (Clarésan).
Formula : vezi fig. 33.

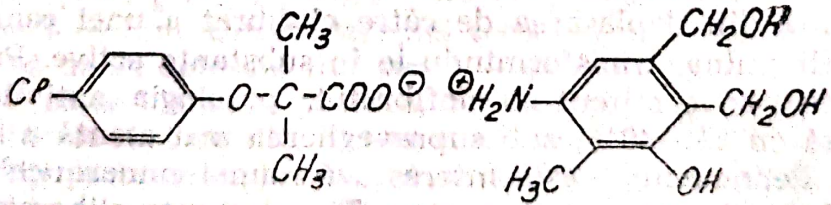


Fig. 33. — Formula clofibratului de piridoxină.

Mod de acţiune. Acţionează atît asupra colesterolului, cît şi asupra trigliceridelor, fiind indicat în tipurile III, IV, dar şi în tipul II. Din punct de

Scanned with OKEN Scanner

vedere chimic, conţine clorofenoxiizobutirat de piridoxină, aceasta din urmă fiind un activator al clofibratului.

Posologie şi mod de administrare. Se prezintă sub formă de comprimate de 350 mg principiu activ, adică 196 mg clofibrat şi 154 mg piridoxină. Doza zilnică este de 3—6 comprimate.

Reacţiile adverse sînt aceleaşi ca ale clofibratului.

Clofibratul de etil (Lipavlon) este prezentat sub formă de capsule de 500 mg, doza obişnuită fiind de 1,5—2 g/zi.

Formulă : vezi fig. 34.

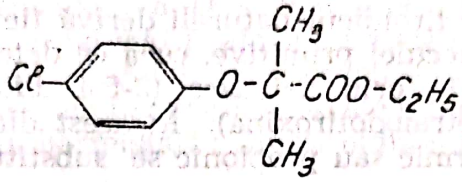


Fig. 34. — Formula lipavlonului.

Procetofenul (Lypantil) este un ester izopropilic al acidului parafenoximetilpropionic, situat la graniţa cu familia clofibratului şi avînd două nuclee benzenice reunite de o funcţie cetonică. Substanţa circulă în plasmă legată de albumină, ca şi clofibratul, fapt dovedit experimental : la 7 ore după administrarea produsului marcat, 99 % din radioactivitatea lui este legată de albumină. Din acest motiv, poate deplasa antivitaminele K.

Indicaţiile principale sînt constituite de hiperlipoproteinemiile tip IV şi IIb.

Posologie. Doza uzuală zilnică este de 300 mg (capsule de 100 mg).

Etofibratul. Preparatul constă din unirea acidului clofibric cu acidul nicotinic prin intermediul unui alcool. Efectele acestui produs se exercită atît asupra colesterolului, care poate scădea cu peste 25 % din valorile iniţiale, cît şi asupra trigliceridelor.

Se prezintă sub formă de capsule de 300 mg şi se administrează 3 capsule pe zi.

Tiadenolul (Fonlipol) acţionează asemănător clofibratului. Din punct de vedere chimic, tiadenolul nu este înrudit cu clofibratul ; cu toate acestea eficacitatea lui este deosebită, fiind considerat ca unul dintre cele mai bune hipolipemiante utilizate în prezent.

Indicaţii. Studiile comparate au arătat că această substanţă are un efect hipotrigliceridemiant şi hipocolesterolemiant marcat, mai ales în hipercolesterolemiile esenţiale (tip II) de grad moderat şi mai puţin în cele cu xantoame, putînd fi totuşi asociat cu colestiramina. De asemenea, tiadenolul este eficace în tipul III şi IV.

Posologie. Este comercializat sub formă de comprimate de 400 mg. Se administrează în doze de 1,2—2,4 g/zi, în 3 prize, înaintea meselor principale.

Reacţii adverse. Toleranţa drogului, testată pe animale şi om, este foarte bună. Efectul hipolipemiant, persistă chiar după întreruperea administrării,

ceea ce duce la concluzia că fenomenul de „scăpare", prezent la alte preparate este absent la tiadenol.

D-Tiroxina sau **DT4** (Dethirona, Choloxin, Dynothel, Debetrol).

Proprietăți fizico-chimice. Hormonii tiroidieni naturali : L-tiroxina (LT4), L-triiodotiroxina (LT3), administrați în doze hipocolesterolemiante, cresc în mod exagerat consumul de oxigen celular, în general, și cel miocardic, în special, cu riscul consecutiv al necrozei miocardice, pe fondul aterosclerotic, prezent în mod frecvent la hiperlipoproteinemici. Modificările chimice sau optice ale moleculelor acestor hormoni conduc la exacerbarea efectelor hipolipemiante, în raport cu cele metabolice.

Analogii hormonilor tiroidieni naturali derivă fie prin modificarea configurației optice a moleculei primitive, ceea ce determină trecerea LT4 și LT3 în DT4 și DT3, fie prin deiodare (3-5-L-diiodtiroxina) sau decarboxilare (3-5, 3′-5′-tetraiodotiroxina). În acest din urmă caz, o moleculă de acid acetic, formic sau propionic se substituie radicalului aminat al alaninei.

Studii farmacologice la om și la animal au arătat că, după administrarea orală a DT4, aceasta este absorbită de către mucoasa intestinală, circulînd în sînge legată de proteine și acumulîndu-se electiv în ficat. Dextroizomerul este metabolizat și eliminat mai rapid decît levoizomerul, metaboliții lor fiind asemănători. Cercetări, care utilizează I^{131}, au constatat o diferență semnificativă în distribuția acestuia în diferite țesuturi : DT3 și DT4, care au perioada de înjumătățire cea mai mică, se concentrează în special în ficat și în rinichi și foarte puțin în miocard, mușchi scheletici și creier. Această concentrare electiv hepatică și scurta perioadă de înjumătățire a dextroizomerilor pot explica disocierea efectelor biologice ale moleculelor lor.

Cercetări comparative, care au avut ca obiectiv să precizeze care dintre analogi prezintă cea mai mare disociere a efectului hipocolesterolemiant de cel hipermetabolic, au furnizat date interesante. Astfel, dintre analogii LT4 (în număr de peste 20), DT4 posedă cea mai marcată disociere : doza de DT4 capabilă să inducă creșterea metabolismului miocardic cu 50% este de 15—40 de ori mai mare, decît cea care determină scăderea colesterolemiei cu 50%. Utilizînd LT4, chiar și numai triplul dozelor care scad colesterolul cu 50% fac să crească metabolismul bazal cu același procentaj. În sfîrșit, cercetări ulterioare confirmă aceste date, efectul hipermetabolic al DT4 fiind estimat la numai 5% din cel al LT4. Toate acestea converg către ideea că sistemul enzimatic, prin care DT4 conduce la scăderea colesterolemiei, este independent de echipamentul enzimatic, care mediază creșterea metabolismului, în general, și a celui miocardic, în special.

Mod de acțiune. Pornind de la observația că valorile lipidelor plasmatice și în special colesterolemia sînt crescute în insuficiența tiroidiană și scăzute în hipertiroidie, precum și de la constatarea că tratamentul hipotiroidiei cu hormoni tiroidieni determină reducerea colesterolemiei, chiar la normocolesterolemici, s-a încercat administrarea acestor substanțe la hiperlipemici, chiar dacă aceștia sînt eutiroidieni.

D-tiroxina determină scăderea aproape constantă a colesterolemiei, fără influențarea trigliceridelor. Mecanismul prin care-și exercită influența se

manifestă la nivelul secvenței „output" : pe de o parte, accelerează degradarea colesterolului, prin accentuarea oxidării și hidroxilării ; pe de altă parte, favorizează eliminarea colesterolului și acizilor biliari și formarea acestora din urmă din colesterol.

Sinteza colesterolului este, de asemenea, crescută după administrarea DT4, dar cu mult mai puțin decît catabolismul, de unde rezultă un bilanț general negativ. Eliminarea crescută este consecința unui turnover accelerat față de subiecții tratați cu placebo, pornind de la pool-ul schimbabil (plasmă, țesut adipos, mușchi, piele), după cum arată și experiențele utilizînd colesterol marcat cu C14.

Indicații. Indicația principală a DT4 este hiperlipoproteinemia de tip II *a*, cu sau fără xantoame. Ea mai poate fi administrată accesoriu în tipul III, dacă dieta a fost ineficace. Au mai fost propuse și alte indicații, discutabile însă, ca : hipercolesterolemiile persistente ale mixedematoșilor, deveniți eutiroidieni după terapia hormonală ; hipotiroidiile cu insuficiență coronariană.

Studiindu-se efectul comparativ al DT4 și clofibratului în hiperlipoproteinemia tip II, cu sau fără xantoame, s-a putut observa că prima substanță este mai activă, în special în grupul pacienților fără xantoame, în care scăderile colesterolului ating valori de 20—30 %. Acest efect este cu atît mai accentuat, cu cît concentrațiile inițiale sînt mai înalte. Se pot observa chiar ameliorări clinice, constînd în regresiunea xantomatozei sau, discutabil, rărirea frecvenței și micșorarea severității crizelor dureroase, la pacienții cu angină sau arteriopatie a membrelor.

Posologie și mod de administrare. Preparatele de DT4, amintite mai sus, se prezintă sub formă de comprimate de 2 mg. La începutul tratamentului, se indică doze de 1—2 mg/zi, timp de 3—4 săptămîni, după care se crește treptat doza cu 1 mg pe lună, pînă la atingerea dozei hipocolesterolemiante, care nu trebuie să depășească 10 mg/zi. Odată atinsă doza minimă eficace, tratamentul se continuă cu aceasta, pe perioade variate de timp, în funcție de toleranță, prudența mai mare fiind necesară în special la coronarieni.

Efectul maxim al DT4 se manifestă, în general, după cea de-a 4-a săptămînă de terapie și se menține pe toată durata administrării, care a fost în unele cazuri îndelungată (pînă la 8 ani) ; este de notat, în același timp, anularea efectului hipocolesterolemiant, după încetarea tratamentului. După unii autori, se citează la DT4 un fenomen de „scăpare", după 6—8 luni de terapie, care a fost interpretat ca rezultat al unei „contrareglări" : DT4 ar duce la scăderea secreției de TSH, cu scăderea consecutivă a tiroxinei endogene, hipotiroidie latentă, exprimabilă prin creșterea colesterolemiei mai ales iarna, cînd necesitățile hormonale cresc.

Reacțiile adverse și critica administrării DT4. Administrarea DT4 poate să determine, relativ rar, semne de hipertiroidism : tremurături, termofobie, hipertermie, scădere moderată în greutate, nervozitate, diaree etc.

Rareori, pot să apară fenomene de iodism, manifestate în special prin erupții cutanate, creșterea iodemiei, antrenînd scăderea TSH cu fixare de I^{131} și risc de hipotiroidie.

DT4 poate determina : creșterea glicemiei la diabetici sau chiar la nediabetici, tulburări vizuale, cefalee.

Se notează, de asemenea, scăderea adezivității plachetare cu potențarea efectelor anticoagulantelor, a căror posologie trebuie redusă cu 10—30%. Neutropenia și anomaliile funcționale hepatice sînt rar întîlnite.

Adepții administrării acestui drog întîmpină opoziții serioase, determinate în special de riscul agravării cardiopatiei ischemice la cei tratați, cu toate că o serie de studii susțin că nici chiar existența infarctului miocardic în antecedente nu constituie o contraindicație a DT4, dacă nu sînt prezente semne de insuficiență cardiacă, angor sau aritmii.

În mod cert, DT4 determină creșterea, chiar dacă modestă, a consumului de oxigen și a metabolismului bazal, cu manifestări clinice variate, în special din partea cordului. Se notează la coronarieni tahicardie și chiar crize anginoase, infarct miocardic și aritmii (extrasistole, fibrilație atrială). *Coronary Drug Project* evaluînd efectele îndelungate ale DT4, administrată în doză de 6 mg/zi, timp de 3 ani, la pacienți cu infarct miocardic în antecedente, comparativ cu un lot tratat cu placebo, respinge valoarea terapeutică a substanței. Proporția deceselor la grupul tratat a fost cu 18,4% mai ridicată decît la martori, mortalitatea crescînd paralel cu durata terapiei.

Efectul hipermetabolic al DT4 se datorește probabil contaminării drogului cu mici cantități de LT4 (1—2% sau 0,1—0,2 mg la 10 mg DT4); lipsa modificărilor electrice după administrare este considerată de unii autori ca o confirmare a înaltei purități a DT4.

Conform opiniei majorității autorilor, se poate spune în prezent că în indicarea hormonilor tiroidieni în tratamentul hiperlipoproteinemiilor trebuie apreciat raportul între beneficiul real și riscurile acestei terapii. DT4 poate fi administrat la coronarieni fără semne de evoluție, dar nu înainte de asigurarea unui studiu minuțios clinic și electric; posologia va fi moderată (maximum 6 mg pe zi), lent progresivă, iar tratamentul va fi întrerupt la primele semne de agravare a bolii coronariene, clinice sau electrice după efort minim. Asocierea unui beta-blocant (propranolol 80 mg/zi) poate ameliora mult toleranța drogului la cardiaci.

Acidul nicotinic. Cunoscut ca hipolipemiant de peste 20 de ani, părăsit o perioadă datorită efectelor secundare, acidul nicotinic cunoaște o relansare în ultimii ani, putînd fi considerat astăzi ca unul dintre cele mai eficace medicamente utilizate în tratamentul hiperlipoproteinemiilor.

Formula: vezi fig. 35.

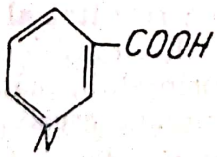


Fig. 35. — Formula acidului nicotinic.

Mod de acțiune. Acidul nicotinic acționează la nivelul țesutului adipos, unde produce inhibiția lipolizei, cu scăderea concomitentă a concentrației de acizi grași și reducerea consecutivă a resintezei trigliceridelor. Se presupune că această acțiune este dependentă de prezența grupării carboxil liber, care scade cAMP, explicînd de ce amidei acidului nicotinic îi lipsește efectul hipolipemiant.

Scanned with OKEN Scanner

Unele studii susţin că acidul nicotinic creşte activitatea lipoproteinlipazei şi amplifică captarea de către ţesutul adipos a acizilor graşi rezultaţi din hidroliza trigliceridelor endogene şi exogene (VLDL şi chilomicroni). Aceste acţiuni pot explica, în mare parte, efectul hipotrigliceridemiant al acidului nicotinic.

Pe de altă parte, acest principiu provoacă scăderea colesterolemiei, prin cel puţin trei mecanisme : scăderea sintezei hepatice a colesterolului la nivelul trecerii betahidroxi-betametil-glutaril-CoA în mevalonat, reducerea transformării VLDL în LDL şi creşterea catabolismului mitocondrial al colesterolului.

Sintetizînd, administrarea acidului nicotinic poate provoca scăderea concentraţiei trigliceridelor, acizilor graşi, colesterolului, VLDL, LDL şi beta-VLDL.

Indicaţii. Acidul nicotinic se administrează în hiperlipoproteinemii tip III, IV, V, iar în asociere cu colestiramina, şi în tipul II.

Contraindicaţii : afecţiuni hepatice cronice, guta, insuficienţa renală, diabetul zaharat, eczema.

Preparate, posologie, mod de administrare :

Amida *acidului nicotinic,* fabricată în ţara noastră *(Vitamina PP)* [1] se prezintă sub formă de comprimate de 100 mg. Tratamentul se începe cu 300 mg/zi, în administrare postprandială, pentru testarea toleranţei. Apoi se creşte progresiv cu 300 mg/zi, pînă la doza hipolipemiantă, care este în general de 3—6 g. Inconvenientul principal al acidului nicotinic, care îi reduce considerabil utilitatea, este faptul că la această doză, mai mare de 30 de ori decît doza obişnuită pentru această substanţă, majoritatea pacienţilor prezintă severe fenomene secundare, care determină renunţarea la terapie.

Nicotinatul de xantinol (Complamin [2], Sadamine [3]) se prezintă sub formă de comprimate a 150 mg şi fiole cu 300 şi 1 500 mg. Tratamentul se începe cu 1 comprimat/zi, pentru evitarea vasodilataţiei cutanate obişnuită la început, apoi dozele se cresc progresiv pînă la 3—9 comprimate zilnic. Fiolele se administrează intravenos sau în perfuzie. Acţiunea hipolipemiantă este slabă, în schimb este larg utilizat în ateroscleroza cerebrală şi în arteriopatia membrelor inferioare.

Acidul nicotinic+teobromina intră în compoziţia unui preparat (Cosaldon, Cosaldon retard) [4], care este indicat mai ales în ateroscleroza cerebrală, producînd vasodilataţie la nivelul acestui teritoriu şi a vaselor oculare.

Betapiridilcarbinolul (Ronicol, Ronicol retard) este un alcool de acid nicotinic, pe care preparatul îl eliberează la nivelul ficatului. Se prezintă sub formă de comprimate de 150 mg, doza zilnică fiind 1—2 compr./zi sau chiar mai mult, şi sub forma de fiole de 100 mg şi de 500 mg. Are acţiune hipolipemiantă la doze mult mai mici decît acidul nicotinic.

Tetranicotinoilfructoza (Bradilan). Doza zilnică este de 1—2 g administrată la distanţă de mese.

---

[1] Producător : I.M.B. (R. S. România, Bucureşti).
[2] Producător GALENIKA (Jugoslavia), WÜLFING (R.F.G.) ; se importă în ţara noastră.
[3] Producător : POLFA (Polonia) ; se importă în ţara noastră.
[4] Producător : HOECHST (R. F. Germania).

Scanned with OKEN Scanner

În general, se poate afirma că derivații de acid nicotinic comercializați sînt puțin eficace ca hipolipemianți, din cauza conținutului redus de acid nicotinic.

Reacții adverse. Manifestările cutanate neplăcute, caracterizate prin roșeață, determinată de vasodilatație, cu prurit, care nu necesită întreruperea tratamentului, pot să apară încă din primele ore, după administrarea dozei inițiale. Aceste fenomene pot fi mult diminuate, dacă se începe cu doze mici, care vor fi crescute lent progresiv ; după 2—4 săptămîni, cu toată creșterea dozei, aceste manifestări dispar complet în majoritatea cazurilor.

Uneori, acidul nicotinic este dificil tolerat, din punct de vedere digestiv, putînd surveni grețuri, vărsături, diaree, fenomene care apar la aproximativ 20 % din pacienți. Gastralgiile pot fi evitate, dacă medicamentul este administrat în timpul meselor. A fost, de asemenea, semnalat ulcerul peptic, explicat prin creșterea acidității sucului gastric, soluția saturată de acid nicotinic avînd un *p*H de 2,3.

Manifestările hepatice, cum sînt coloratia icterică, creșterea transaminazelor, a fosfatazei alcaline, creșterea retenției de BSP, indică toleranță uneori mediocră din partea acestui organ și necesită o supraveghere atentă în cursul terapiei cu acid nicotinic.

Din punct de vedere metabolic, acidul nicotinic poate provoca hiperglicemii, ceea ce implică evitarea administrării la diabetici. De asemenea, poate determina hiperuricemie de grade variate, pînă la adevărate crize clinice de gută. Aceste fenomene dispar la întreruperea terapiei.

Melanodermia generalizată sau localizată, uneori, cu aspect de acanthosis nigricans, care poate să apară, are o patogenie discutabilă, fără legătură aparentă cu posologia și durata tratamentului.

Pierderea „vederii centrale" prin edem macular, este reversibilă la încetarea terapiei, nici relația acestei tulburări cu doza utilizată nefiind clară.

În privința interferențelor medicamentoase ale acidului nicotinic se citează hipotensiunea ortostatică, care poate surveni la hipertensivii tratati cu hipotensoare ganglioplegice, fenomen determinat de acțiunea vasodilatatoare a medicamentului.

Hiposterolul, care conține acid feniletilacetic, are capacitatea de a frîna sinteza colesterolului, prin reducerea formării de acetil-CoA. Comprimatele conțin 400 mg și se administrează în număr de 4—8/zi, pentru o perioadă de 4—6 luni, în mod continuu sau discontinuu, cîte 15 zile pe lună. Principala indicație a hiposterolului este hiperlipoproteinemia de tip II*a*.

Substanțe care modifică proprietățile fizice ale lipidelor circulante (lipidoconversoare)

Heparina și **Heparinoizii de sinteză** fac parte din această categorie de substanțe hipolipemiante.

Mod de acțiune. Administrarea acestor medicamente în hiperlipoproteinemii are ca bază teoretică cel puțin trei moduri de acțiune ale heparinei și derivaților și anume :

1. *Activarea lipoproteinlipazei.* În hiperlipoproteinemia de tip I, se pare că tulburarea patogenică este diminuarea activității lipoproteinlipazei, care

are ca urmare scăderea hidrolizei gliceridelor. Administrarea parenterală a heparinei este urmată de apariţia precoce a unei activităţi lipoproteinlipazice în plasmă, care are ca rezultat o creştere a concentraţiei de acizi graşi. Această activitate dispare rapid din cauza degradării heparinei la nivelul ficatului. Acţiunea lipolitică postheparinică poate fi datorată şi activării altor enzime, ca fosfolipaza.

Heparina mai poate fi utilizată şi în tipul IV de hiperlipoproteinemii, în cazurile în care pare să existe un deficit de lipoproteinlipază.

Principalul inconvenient al heparinoterapiei este scurta perioadă de acţiune, ceea ce implică administrarea repetată, deziderat irealizabil în tratamentul cronic. Heparinoizii, activi pe cale orală, evită administrarea parenterală, dar durata de acţiune rămîne scurtă şi insuficientă pentru a proteja permanent împotriva carenţei de lipoproteinlipază.

2. *Diminuarea mărimii particulelor lipidice circulante* este efectul denumit „puterea clarifiantă" a heparinei. Ea provoacă o dispersie a macromoleculelor lipidice în fragmente mai mici, deci mai uşor mobilizabile şi mai puţin depozitabile, decît cele cu talie mare.

3. *Modificarea lipoproteinelor circulante*. Se constată că, sub acţiunea heparinei, proporţia de betalipoproteine diminuă, în vreme ce alfaproteinele cresc, fapt evidenţiabil pe lipidogramă. Acest efect este important, deoarece alfalipoproteinele constituie fracţiunile cele mai stabile, lipidele pe care ele le conţin fiind greu fixabile în ţesuturi.

Indicaţiile heparinei, ca hipolipemiant, sînt constituite de puseurile acute de hipertrigliceridemie, la pacienţii care nu prezintă contraindicaţii importante (tulburări de coagulare, ulcere digestive, tratament anticoagulant în curs etc.).

Preparate, posologie şi mod de administrare. Preparatul de *heparină sodică* fabricat în ţara noastră (*Heparină*) * este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă în fiole de 5 000 U.I. (50 mg). Se administrează intravenos, în doze de 15 000—20 000 U.I./săptămînă (de 3—4 ori cîte 5 000 U.I.); uneori, se indică chiar doze de 5 000—10 000 U.I./zi.

Heparinatul de calciu (Calciparine) ** este prezentat în fiole de 1 ml conţinînd 25 000 U.I. Faţă de heparina sodică, prezintă — graţie calciului — avantajul administrării subcutanate, fără riscul hemoragiilor. În scopul urmărit de noi, frecvenţa injecţiilor este de 2—3 pe săptămînă.

Un *heparinoid vegetal* (Hemoclar) conţine polisulfat sodic de pentosan, care posedă numai 5% din puterea anticoagulantă a heparinei. Se prezintă sub formă de fiole de 100 mg, injectabile intramuscular zilnic, şi sub formă de drajeuri, administrate sublingual, conţinînd 50 mg substanţă activă.

Un *heparinoid de sinteză* fabricat în ţara noastră *(Asclerol)* * conţine 0,05 g mucopolizaharid (heparinoid duodenal), pe un drajeu corespunzînd la 0,001 g acid hexuronic. Acţionează ca hipolipemiant slab şi se administrează în doză de 4—6 drajeuri/zi, înaintea meselor, timp de cîteva săptămîni, după care doza poate fi redusă la jumătate.

---

* Producător : BIOFARM (R. S. România, Bucureşti).
** Producător : LAB. CHOAY (Franţa) ; se importă în ţara noastră.

Scanned with OKEN Scanner

O serie de preparate, unele aproape abandonate, altele încă larg utilizate, care au ca numitor comun faptul că mecanismul lor de acţiune nu este clarificat, sînt greu clasificabile graţie intervenţiei lor în mai multe etape ale metabolismului lipidic.

Fosfolipidele esenţiale. Aceste substanţe au cunoscut şi cunosc încă o largă utilizare în patologie, efectele lor dovedindu-se în cele din urmă cu mult mai reduse decît reclama de care se bucură.

În hiperlipoproteinemii, fosfolipidele esenţiale acţionează probabil prin activarea lipoproteinlipazei şi accentuarea eliminării colesterolului în bilă ; se mai notează efectul lor anticoagulant şi de accelerare a fibrinolizei.

Unul din cele mai cunoscute preparate (Lipostabil) are ca principiu activ fosfatidilcolina esenţială, în combinaţie cu vitaminele. El este prezentat sub formă de fiole de 5 ml, cu 250 mg substanţă activă sau capsule cu 175 mg. Doza zilnică trebuie să fie cuprinsă între 500—1 500 mg, iar administrarea îndelungată (1—4 ani).

Biguanidele. Deoarece aceste medicamente au fost tratate pe larg la capitolul „Diabetul zaharat", vom expune aici numai datele privind acţiunea lor hipolipemiantă.

Biguanidele posedă acţiune hipocolesterolemiantă şi hipotrigliceridemiantă prin : inhibiţia sintezei de colesterol şi trigliceride ; scăderea sintezei hepatice de prebetalipoproteine ; inhibiţia lipolizei la nivelul ţesutului adipos şi diminuarea concentraţiei de acizi graşi liberi ; scăderea absorbţiei intestinale a lipidelor alimentare ; stimularea lipoproteinlipazei.

În plus, biguanidele cresc fibrinoliza şi scad adezivitatea plachetară, inhibă apetitul şi ajută la scăderea greutăţii corporale.

Estrogenii. Au fost utilizaţi în tratamentul hiperlipoproteinemiilor, pe baza unor premise teoretice, ca : reducerea experimentală a sintezei de colesterol ; apariţia accidentelor ischemice la femei la o vîrstă mai mare cu 15 ani în medie decît la bărbaţi ; rolul protector asupra intimei în procesul aterogenezei, independent de scăderea colesterolului ; scăderea raportului colesterol/fosfolipide.

Estrogenii au fost total părăsiţi în prezent, din cauza efectelor secundare endocrine (ginecomastie, impotenţă sexuală la bărbat), a acţiunii trombogene şi din cauza agravării hiperlipoproteinemiilor tip IIb, III şi IV, prin creşterea trigliceridelor. Uneori, estrogenii şi estroprogestativele pot să precipite apariţia accidentelor cardiovasculare sau a pancreatitei acute, în formele cu hipertrigliceridemie importantă.

Progestativele. Acţionează prin creşterea activităţii lipoproteinlipazei, cu scăderea consecutivă a chilomicronilor şi VLDL, precum şi prin accentuarea capacităţii de epurare tisulară a trigliceridelor plasmatice. Şi progestativele sînt trombogene, favorizînd astfel procesul aterogenezei.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre preparate, se poate utiliza acetatul de noretindron (Norluten), în doze de 2,5—5 mg/zi, în hiperlipoproteinemia de tip V.

Anabolizantele și hormonii androgeni au fost propuse în tratamentul hiperlipoproteinemiilor, pentru efectul lor hipotrigliceridemiant, exercitat prin creșterea hidrolizei periferice a acestora și prin exacerbarea activității lipoproteinlipazei. Asemenea efecte au metiltestosteronul, oximetelonul, etilnandionul etc.

Administrarea prelungită a acestor substanțe poate să provoace tulburări funcționale hepatice.

Iodul și preparatele iodate acționează prin intermediul tiroidei și vor fi expuse la tratamentul aterosclerozei.

Calciul. Preparatele de calciu, administrate pe cale orală, inhibă absorbția intestinală a lipidelor.

Vitamina C determină scăderea trigliceridelor, prin stimularea lipoproteinlipazei.

Rezultatele terapiei hipolipemiante

Acestea trebuie discutate din două puncte de vedere :

Efectele asupra valorilor lipidelor plasmatice. Deși indiscutabile, pentru aprecierea lor, în general dificilă, sînt necesare studii comparative pentru diverse preparate, după o metodologie riguroasă, care necesită cel puțin două perioade de cercetare : placebo și apoi administrarea medicamentelor. Dificultatea decurge și din aceea că, la același individ, cifrele lipidelor variază în scurte perioade de timp, în funcție de o serie de factori, dintre care importante sînt obiceiurile alimentare, care determină oscilații de peste 10 % atît ale colesterolului, cît și ale trigliceridelor. În orice caz, efectele medicamentelor hipolipemiante nu sînt întotdeauna paralele cu cele observate pe țesuturi ; uneori, depozitele xantomatoase pot regresa după administrarea clofibratului, de exemplu, fără reducerea semnificativă a colesterolemiei.

Acțiunea profilactică, privind ateroscleroza, va fi expusă la capitolul respectiv.

*

În *concluzie,* se poate afirma că, în problema terapiei hiperlipoproteinemiilor, mai sînt necesare încă foarte multe contribuții, deoarece medicamentele utilizate în prezent au acțiuni de obicei moderate și selective, în funcție de tipul respectiv (tabelul XVI). Dar, cum încă nu se cunoaște un medicament ideal, netoxic și foarte eficace, arsenalul terapeutic de care dispunem este util și trebuie folosit rațional, cît mai precoce posibil, avînd în vedere legătura dintre scăderea valorilor lipidelor plasmatice și profilaxia deosebit de importantă a aterosclerozei.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XVI

Indicațiile hipolipemiantelor în funcție de tipul hiperlipoproteinemiilor

Drogul	Tipul de hiperlipoproteinemie					
	I	II a	II b	III	IV	V
Colestiramina	−	⊕	⊕	−	−	−
Betasitosterol	−	⊕	−	−	−	−
Neomicina	−	⊕	−	−	−	−
Clofibrat	−	−	+	+++	+	+
D-tiroxina	−	⊕+	⊕	+	−	−
Acid nicotinic	−	⊕	⊕	++	⊕+	++
Biguanide	−	−	⊕	−	⊕	−
Estrogeni	−	−	−	−	−	⊕
Heparina	±	−	−	−	−	−

BIBLIOGRAFIE

1. **Beaumont J. L., Beaumont V.** — Interactions et mode d'action des hypolipidémiants, Rev. Prat. (Paris), 1976, 26, 59, 4. 229.
2. **Bigorie B., Guy-Grand B.** — Traitement des hyperlipoprotéinémies. Buts, principes et résultats, Rev. Prat. (Paris), 1974, 24, 53, 4 855.
3. Coronary Drug Project Group, J. Amer. med. Ass., 1975, 231, 360.
4. **Fredrickson D. S., Lees R. S.** — A system for phenotyping hyperlipoproteinemia, Circulation, 1965, 31, 321.
5. **Hauser J., Pometta D.** — Diagnostic et traitement des hyperlipoprotéinémies, Schweiz. med. Wschr., 1972, 102, 8, 265.
6. **Knüchel F.** — Wirkung eines neuen lipidsenkenden Medikamentes (etofibrat) bei Hyperlipoproteinämien vom Typ II, Med. Welt (Stuttg.), 1974, 25, 44.
7. **Levy R., Fredrickson D.** — Dietary and drug treatment of primary hyperlipoproteinemia, Ann. intern. Med., 1972, 77, 267.
8. **Luyckx A.** — Les hyperlipidémies et leur traitement, Rev. méd. Liège, 1975, 30, 7, 213.
9. **Mincu I., Hîncu N.** — Dislipidemiile, Ed. medicală, București, 1976.
10. **Piquet V., Dry J.** — Intérêt des hormones thyroidiennes dans le traitement des hyperlipidémies, Rev. Méd. (Paris), 1976, 17, 9, 533.
11. **Pradalier A., Leynadier F.** — Cholestyramine et hyperlipidémies, Rev. Méd. (Paris), 1976, 27, 10, 594.

Scanned with OKEN Scanner

HIPERURICEMIILE

„Dans la doute, penser à la goutte"
Cohen

Hiperuricemiile reprezintă o perturbare metabolico-enzimatică de o complexitate particulară, cu multe aspecte patogenice încă nelămurite. Prin frecvența în populația generală, ca și printr-o serie de complicații, pe care le pot antrena în evoluția lor, hiperuricemiile ridică numeroase probleme. Sînt necesare eforturi mai mari, pentru identificarea lor precoce, pentru prevenirea lor, atunci cînd aceasta este posibil, pentru un tratament corespunzător, care cere cunoștințe mereu actualizate din partea medicului, ca și colaborarea bolnavului.

Este, de asemenea, necesar să se înțeleagă posibilitățile de evoluție ale hiperuricemiei și să se facă diagnosticul corect de gută, în fața unei dureri articulare sau periarticulare, a unei dureri musculotendinoase și osoase, care încă de prea multe ori sînt considerate forme diferite de reumatism sau diverse afecțiuni osteoarticulare și musculotendinoase. Pentru a atenționa asupra acestei probleme a diagnosticului gutei, am inserat motto-ul de mai sus, dar de diagnosticul pus se îndoiește de obicei medicul cu foarte multe cunoștințe.

Am dori să subliniem, în plus, necesitatea de a contura mai precis noțiunile de hiperuricemie și de gută, care după cum vom vedea nu sînt unul și același lucru, dar care de multe ori se folosesc fără suficient discernămînt.

DATE GENERALE

Acidul uric în sînge are valori normale de 3—7 mg%, la bărbați, și 3—6 mg%, la femei; valorile normale ale uricuriei de 24 de ore sînt de 400—600 mg, la un regim echilibrat în purine. Cleareance-ul acidului uric este de 10 ml/minut, pool-ul miscibil de acid uric este de 1 200 mg, cu un turnover de 700 mg/zi. Două treimi din această cantitate sînt excretate în urină, în timp ce o treime pătrunde în tubul digestiv (prin bilă, suc gastric și secreții intestinale), unde este distrusă sub influența bacteriilor. Prin uricoliză intestinală, se elimină zilnic aproximativ 200 mg de acid uric.

Scanned with OKEN Scanner

Hiperuricemia este situaţia, în care se constată creşterea acidului uric în sînge. Hiperuricemia poate fi însoţită sau nu de hiperuricurie.

Distincţia între hiperuricemie şi gută nu este chiar foarte clară, în exprimarea curentă folosindu-se de mai multe ori fără o motivare ştiinţifică unul sau altul din termeni. Este foarte adevărat, cînd se afirmă că nu orice hiperuricemie înseamnă gută. Hiperuricemia fără gută este frecventă, dar riscul de a dezvolta o gută este cu atît mai mare, cu cît hiperuricemia este mai intensă şi de mai lungă durată. Guta este de fapt manifestarea clinică, simptomatică a hiperuricemiei şi credem că artrita acută gutoasă este momentul, care permite ca boala să fie numită în continuare gută, ca o boală cronică, în evoluţia căreia pot să apară accese acute.

Termenul de gută vine de la cuvîntul latin „gutta", în legătură cu faptul că în vechime se credea că boala este consecinţa unei otrăvi, care cade picătură cu picătură în articulaţie.

În familiile cu bolnavi de gută, hiperuricemiile fără gută sînt de două ori mai frecvente.

Clasificare. Hiperuricemia poate fi primară sau secundară.

Hiperuricemia primară este o eroară înnăscută de metabolism, care se manifestă prin hiperuricemie, poate prin artrită acută caracteristică şi prin depozite tofacee de urat de sodiu. Reprezintă 90—95% din toate cazurile (*Wyngaarden*). Acest procent nu este acceptat de *Ryckewaert*, care susţine că într-un număr foarte important de cazuri nu poate fi identificat un deficit enzimatic şi nici o cauză secundară, ci este vorba de cazuri în care hiperuricemia are o patogenie complexă şi neelucidată, calificînd asemenea situaţii ca hiperuricemii idiopatice.

Hiperuricemia secundară reprezintă o formă cîştigată de boală, care se dezvoltă în cursul evoluţiei a numeroase boli, în care poate să apară hiperuricemia. Reprezintă 5—10% din toate cazurile.

În tabelul XVII, este redată clasificarea gutei după *Wyngaarden*, care cu toate modificările şi completările, este suficient de cuprinzătoare. Acest tabel prin complexitatea lui ne scuteşte de multe comentarii.

Frecvenţa reală a hiperuricemiilor este greu de apreciat, deoarece nu s-au făcut cercetări suficiente la un număr important de subiecţi, iar guta acută sau cronică nu este întotdeauna identificată, făcîndu-se alte diagnostice de procese articulare acute sau cronice. Sînt citate cifre de aproximativ 0,3%, în Europa şi în S.U.A., şi de 8%, la o parte din populaţia din Noua-Zeelandă. Accesele de gută sînt mai frecvente la populaţia, care abuzează de proteine animale ; frecvenţa lor a fost mai mică în timpul războaielor mondiale.

Hiperuricemia primară este mult mai frecventă la bărbaţi : 90—95% ; hiperuricemia secundară apare la femei în aproximativ 40% din cazuri.

Hiperuricemia este foarte rară la copil, înainte de pubertate, şi cînd apare îmbracă forme particulare : hiperuricemia asociată unei encefalopatii cu automutilare (sindromul Lesch-Nyhan) şi hiperuricemia asociată unei glicogenoze de tip I (maladia Von Gierke). Transmiterea ereditară interesează mai mult băieţii decît fetiţele (4 băieţi şi 1 fetiţă).

Hiperuricemia secundară este excepţională la adultul tînăr (apare în general după 50 de ani).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XVII

Clasificarea gutei (după *Wyngaarden*)

Tipul de gută	Perturbări metabolice	Deficit specific	Genetică
Guta primară a adultului			
Cu excreție normală de acid uric (75—80% din gutele primare)	Producție excesivă de acid uric Diminuarea excreției urinare de acid uric sau frecvent asocierea celor două procese	Nedefinit	Ereditate multifactorială Forme autosomale dominante
Cu excreție excesivă de acid uric (20—25% din gutele primare)	Producție excesivă de acid uric	— Hipoxantină, guanină, fosforibozil-transferază (de constituție anormală sau de activitate redusă)	Legată de sex
		— Glutamin PRPP aminotransferază (rezistență la feed-back ; rară)	Necunoscut
		— Alte determinate	Necunoscut
Guta primară la copil și la adolescent			
Asociată cu glicogeneză de tip I (maladia von Gierke)	Producție excesivă de acid uric, asociată unei diminuări de excreție ; depozite excesive de glicogen și lipide ; hipoglicemie	Glucozo-6-fosfatază (insuficientă sau absentă)	Autosomal recesiv

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XVII (continuare)

Tipul de gută	Perturbări metabolice	Deficit specific	Genetică
Asociată cu encefalopatie cu automutilare (sindromul Lesch-Nyhan)	Producţie excesivă de acid uric	Hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază (insuficientă sau absentă)	Legată de sex
Gute secundare			
Maladii hematopoietice (sindroame mieloproliferative, anemie hemolitică cronică)	Producţie excesivă de acid uric	Accelerarea turnoverului acizilor nucleici	
Afecţiuni renale cronice (glomerulonefrite, pielonefrite, rinichi polichistic, nefropatie saturnină)	Excreţia urinară de acid uric diminuată	Reducerea masei nefrotice	
Hipertensiune arterială severă	Excreţia urinară de acid uric diminuată	Rolul hiperlactacidemiei în suprimarea excreţiei tubulare de urati	
Folosirea medicamentelor hiperuricemiante	Excreţia urinară de acid uric diminuată	Suprimarea excreţiei tubulare de urati, prin medicamente sau metaboliţii lor ?	
Postul complet, în special în tratamentul obezităţii	Excreţia urinară de acid uric diminuată	Suprimarea excreţiei tubulare de urati, prin acid beta-hidroxibutiric şi alţi corpi cetonici	

Scanned with OKEN Scanner

Genetică. În hiperuricemia *primară*, factorul genetic deține locul cel mai important. La aproximativ 25% din părinții gutoșilor, s-a constatat prezența hiperuricemiei ; în studiul reluat peste 20 de ani la aceiași subiecți, s-a constatat că hiperuricemia a trecut de la 23,6% la 46,7%. Se apreciază că este vorba de determinări genetice multifactoriale.

În reglarea sintezei purinelor intervine un număr foarte mare de enzime (aproximativ 22) și perturbările ivite se referă de multe ori la o constituție anormală sau la modificări cantitative, care privesc aceste enzime. De exemplu, în hiperuricemia primară Lesch-Nyhan a copilului există o insuficiență sau o absență de hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferază (HGPT).

Hiperuricemia ereditară ar rezulta dintr-o trăsătură autosomală dominantă, cu penetrație slabă în cele două sexe, mai ales la femei. S-a emis și ideea unei acțiuni genetice cumulative. Ipoteza unui viciu metabolic, în apariția hiperuricemiei, se completează cu aceea că, la tulburarea genetică, se adaugă un deficit al unei funcții enzimatice.

PATOGENIE. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Patogenia hiperuricemiilor, în lumina cunoștințelor de astăzi, este foarte complexă și nu este locul aici să facem referiri largi la această problemă. Ne vom limita numai la cîteva aspecte, care ni se par cele mai importante.

Uricemia normală este consecința echilibrului, care există între producerea și eliminarea uraților. Acidul uric este format prin oxidarea bazelor purinice, a căror origine este dublă : exogenă (alimentară) și endogenă (prin biosinteză), aceasta din urmă fiind cea mai importantă.

Hiperuricemia etichetată secundară poate fi uneori totuși ereditară, fără însă ca factorul genetic să fi fost evidențiat, iar o serie de cauze hiperuricemiante au adus pe plan clinic și biologic perturbarea dismetabolic-enzimatică.

Între cauzele hiperuricemiei secundare, amintim următoarele :
— excesele sau insuficiențele de aport extrinsec ;
— hiperproducția endogenă de purine ;
— modificările de eliminare renală.

(1) În ceea ce privește *aportul exogen*, este vorba de un regim alimentar excesiv în proteine animale și purine (cărnuri „negre", ficat etc.) și lipsit de vegetale. În plus, este de subliniat rolul băuturilor alcoolice, inclusiv al vinului. Alcoolul ar crește lactacidemia, ceea ce determină o scădere netă a clearance-ului acidului uric. Hiperuricemia apare și în insuficiența de aport, ca de exemplu la vegetarieni și la obezii, care sînt tratați cu regim marcat hipocaloric. La prima vedere, ar părea surprinzător că și excesele alimentare și postul au efecte identice asupra uricemiei.

(2) Anomaliile în *producerea endogenă* a purinelor și excreția de urați joacă un rol important în patogenia hiperuricemiei atît în hiperuricemia primară, cît și în hiperuricemia secundară.

Hiperproducția endogenă de acid uric în hiperuricemiile secundare are loc în hiperproducția de celule tinere sau cînd apare o citoliză masivă, așa cum se întîlnește în următoarele afecțiuni : hemopatii (poliglobulii, mieloze, ane-

Scanned with OKEN Scanner

mii hemolitice, anemia Biermer şi anemiile parabiermeriene, leucoze, mai ales mieloide, boala Kahler, hemoragii), boala Paget ; osteocondroza aseptică primitivă a capului femural, boli iatrogene (postradioterapie ; după medicaţie antimicotică, androgeni, perfuzii de lactat de sodiu, saluretice), cauze diverse (obezitate, sedentarism, psoriazis, sarcoidoză etc.), endocrinopatii (Cushing, hiperparatiroidism etc.).

(3) Modificările *eliminării renale* intervin, de asemenea, în patogenia hiperuricemiei secundare. Numai 25% din bolnavii cu hiperuricemie excretă o cantitate mare de acid uric în urină, pe care îl fabrică din purine în cantitate excesivă. Acest punct de vedere a fost confirmat de o serie de lucrări asupra pool-ului miscibil şi turnoverului acidului uric sau asupra încorporării de precursori marcaţi, ca glicina, care a fost constatată în acidul uric urinar. Acumularea de acid uric în sînge poate proveni şi dintr-o insuficienţă de filtraţie glomerulară sau dintr-o alterare a funcţiei tubulare (exces de reabsorbţie sau defect de resecreţie distală), care poate să apară în : nefrita acută şi mai ales cronică, pielonefrita cronică, rinichiul polichistic, nefroangioscleroza cu insuficienţă renală cronică, toxemia gravidică, saturnism.

Anatomie patologică. Toful gutos, care este un depozit de urat, rămîne leziunea fundamentală, elementul specific, care semnează diagnosticul. El are sediul sub tegumente, la nivelul oaselor, în articulaţii şi în vecinătatea acestora (cartilaj, sinoviale, tendoane, muşchi). În afară de cartilaj, conservă peste tot acelaşi aspect. Toful gutos este înconjurat de ţesuturile moi, în care se află adesea ca într-o coajă fibroasă, fără limite nete.

În ceea ce priveşte histogeneza tofului, ea rămîne foarte discutată. Se admite că toful gutos se dezvoltă printr-un focar de necroză fibrinoidă, care uşurează precipitarea uratică, sau infiltraţia uratică este factorul primitiv esenţial pentru evoluţia ulterioară, reacţia inflamatorie fiind neglijabilă.

TABLOU CLINIC

Istoria naturală a hiperuricemiilor se desfăşoară în trei faze (*Wyngaarden*) :

— hiperuricemia latentă ;
— stadiul de artrită gutoasă acută ;
— stadiul de artropatie gutoasă cronică.

De fapt, în acest ultim stadiu trebuie incluse toate leziunile viscerale, pe care le determină hiperuricemia, aceasta fiind posibil la nivelul oricărui organ, dar în primul rînd la nivelul rinichiului, al aparatului cardiovascular şi al ficatului. Manifestările artropatiei şi cele viscerale pot să apară şi înaintea crizei de gută.

Aceste stadii nu au limite nete, nu trebuie înţelese mecanicist, deoarece ele se intrică şi, pe bună dreptate, se poate spune şi despre gută că trebuie considerată ca o boală a întregului organism (*Borundel* şi colab.), mai ales că guta se asociază frecvent cu alte boli metabolice (mai ales cu diabetul zaharat şi cu hiperlipoproteinemiile) şi de nutriţie (în primul rînd cu obezitatea).

Scanned with OKEN Scanner

Hiperuricemia latentă (preguta) este perioada în care se instalează creşterea uricemiei. Această perioadă începe la persoanele de sex masculin în timpul pubertăţii, iar la cele de sex feminin în timpul menopauzei. Numai o parte redusă din pacienţii cu hiperuricemie vor dezvolta o simptomatologie articulară sau abarticulară, o litiază urică, complicaţii renale sau vasculare. În studiul de la Framingham (S.U.A.), s-a constatat că 2% din bărbaţii, care aveau uricemie peste 7 mg% au făcut artrită gutoasă, la vîrsta de 34 de ani şi 23% la vîrsta de 58 de ani. Este foarte important să se identifice acest stadiu, deoarece o serie de măsuri igieno-dietetice şi medicamentoase (în primul rînd de tipul celor care inhibă sinteza acidului uric) ar permite evitarea istoriei naturale a dispuriniei, ceea ce ar avea consecinţe importante pentru individ şi societate.

Stadiul de *artrită gutoasă acută*, respectiv criza de gută, apare de obicei în jurul vîrstei de 40 de ani, dar poate să apară mai devreme sau la 80 de ani. Este caracteristică prin instalarea brutală. Localizarea preferenţială o reprezintă una din articulaţiile membrelor inferioare, îndeosebi (dar nu exclusiv) prima articulaţie metatarsofalangiană. Articulaţia interesată are un caracter marcat inflamator, în consecinţă este foarte dureroasă şi, de obicei, reprezintă prilejul de a se pune diagnosticul.

Artrita acută gutoasă face parte din artritele microcristaliene.

La un procent crescut de bolnavi, s-a descris o fază prodromală a crizei de gută, reprezentată printr-o simptomatologie foarte variată, dominată de tulburări nervoase (cefalee, insomnie, nervozitate) şi digestive (inapetenţă, epigastralgii, constipaţie).

Descrierea iniţială a crizei de gută făcută de către *Sydenham* îşi păstrează valabilitatea : „victima se culcă şi adoarme ca o persoană sănătoasă. Către ora două dimineaţa este sculată de o durere vie la nivelul halucelui, mai rar la nivelul călcîiului, gleznei sau dosul piciorului. Această durere seamănă cu o dislocare şi este simţită ca un jet de apă foarte rece, apoi se instalează frisoane şi o uşoară febră. Durerea, care iniţial este moderată, se accentuează şi frisoanele sînt tot mai intense. După un oarecare timp, durerea ajunge la apogeul său, se întinde la oasele şi ligamentele metatarsului şi tarsului ; durerea este comparabilă cu o tracţiune violentă, o smulgere a ligamentelor şi o senzaţie de strivire. În acelaşi timp, partea dureroasă este atît de sensibilă că nu se poate suporta greutatea cearşafului. Chinul se prelungeşte toată noaptea, făcînd imposibil somnul şi bolnavul îşi schimbă mereu poziţia. Agitaţia se agravează pe măsură ce accesul progresează. Dar eforturile bolnavului de a-şi linişti durerea, prin schimbarea poziţiei corpului şi a membrului care suferă, sînt zadarnice".

Primul atac se stinge spontan în cîteva zile sau săptămîni şi „vindecarea" este de obicei completă pentru o perioadă de timp variabilă.

În timpul accesului de gută, la examenul clinic, se constată tumefiere şi roşeaţă la nivelul articulaţiei interesate. Ziua durerea este mult diminuată şi se accentuează noaptea. După criză, tegumentele prezintă descuamaţii furfuracee şi prurit şi este posibil ca la nivelul articulaţiei să se palpeze „tofi" granuloşi, mobili şi dureroşi.

Aproape 50% din crizele iniţiale de gută interesează halucele (podagră) şi uneori este vorba de ambele haluce. Mai pot fi interesate şi celelalte articu-

Scanned with OKEN Scanner

laţii ale piciorului, gleznei, genunchiului, pumnului, de fapt oricare din articulaţii. O bursită recidivantă a umărului sau a cotului poate fi o manifestare a accesului acut de gută (*Wyngaarden*). S-au descris, în afara accesului tipic de gută, forme supraacute (pseudoflegmonoase) şi forme atenuate ; fiecare din ele şi mai ales formele atenuate nu sînt de multe ori corect diagnosticate.

De menţionat un fapt important, care nu se cunoaşte suficient, şi anume : înainte, în timpul şi după accesul de gută valorile plasmatice ale acidului uric nu prezintă modificări particulare şi deci nu se poate infirma diagnosticul de artrită acută gutoasă, invocînd lipsa hiperuricemiei. În timpul atacului, se poate constata o uricozurie importantă, probabil din cauza steroizilor secretaţi în abundenţă de către stress-ul provocat de inflamaţia gutoasă. Uricuria crescută poate explica uricemia normală în această perioadă. În criza de gută, elementul de certitudine diagnostică îl reprezintă prezenţa microcristalelor de urat de sodiu în lichidul sinovial.

Cauzele accesului de gută sînt numeroase ; *Louyot* şi colab. le sistematizează astfel : necunoscute 40%, traumatisme 40% (unice şi violente, accidentale sau chirurgicale, fie microtraumatisme), alimentare 20% (vînat, viscere, carne de porc, cîrnaţi, alcool, unele ape minerale), emoţii 12%, frig 10%, mersul obositor (guta vînătorilor de fazani), sedentarismul şi decubitusul prelungit, hormonale (ACTH, corticoizi), iatrogene (diuretice saluretice, mercuriale, acetazolamida ; antibiotice, uricurice, hepatoterapie, acid acetilsalicilic în doze mici, ergotamina, acidul dehidrocolic, levo-dopa etc.), diverse 3% (infecţii, hemoragii, transfuzii de sînge, radioterapie etc.).

Între accese, starea generală a bolnavului este bună, fiind capabil să-şi exercite activitatea obişnuită şi articulaţiile atinse sînt indemne. Dacă bolnavul nu face un tratament corect, după un timp imprevizibil, care poate fi de luni sau ani, survine — după o cauză declanşatoare sau nu — un nou acces de gută, la aceeaşi articulaţie sau la alta. Pe măsură ce trece timpul, accesele devin mai frecvent poliarticulare, mai accentuate, mai lungi şi se însoţesc de febră. Pot să apară modificări radiologice la nivelul articulaţiilor.

Guta cronică are o serie de manifestări (prezenţa tofilor, artropatia gutoasă cronică), dar cea mai severă este nefropatia gutoasă, care poate duce la insuficienţă renală cronică decompensată cu uremie. Timpul care se scurge de la criza iniţială, pînă la începutul simptomelor cronice sau manifestărilor tofacee, este de mulţi ani (3—42 de ani).

Tofii gutoşi iau naştere prin depunerea acidului uric în ţesutul mezenchimal. Ei cresc lent şi sînt relativ nedureroşi, dar frecvent se observă durere persistentă la nivelul articulaţiei unde se depun. La un număr restrîns de bolnavi (1—2%), pot să apară tofii înaintea crizei de gută. Tofii gutoşi nu diminuă spontan în volum, ci dimpotrivă în afara măsurilor terapeutice se pot dezvolta ca mărime şi număr. Pielea, care acoperă toful, este subţire, strălucitoare, întinsă, se poate ulcera şi se elimină un material cretos sau păstos, format din nenumărate cristale mici, care seamănă cu acele.

Artropatia gutoasă cronică este legată de prezenţa cristatelor de acid uric în articulaţie. În lipsa tratamentului adecvat, creşte pool-ul acidului uric şi

se dezvoltă depozite cristaline în cartilajele articulare, membranele sinoviale, tendoane şi ţesuturi moi. Ulterior, apare îngroşarea tofacee a tendonului Ahile sau distensii saculare ale burselor olecranului. Uneori, depozitele tofacee pot produce tumefacţii neregulate asimetrice în jurul articulaţiilor şi unii bolnavi sînt obligaţi să poarte încălţăminte mai largă sau să-şi facă o gaură în dreptul articulaţiei modificate, care de obicei este articulaţia metatarso-falangiană *(Wyngaarden)*. Uneori, se instalează o distrucţie progresivă a articulaţiilor şi se dezvoltă tofi subcutanaţi enormi, care duc la o vizibilă deformaţie a articulaţiei. Se poate constata, de asemenea, distrucţie osoasă, mai mult sau mai puţin importantă, degenerescenţă a sinovialei, anchiloze şi exostoze. Nici una din articulaţii nu este la adăpost faţă de manifestările gutei cronice, umărul şi coloana vertebrală sînt interesate mai rar.

La examenul radiologic al articulaţiilor cu artropatie gutoasă cronică, mai ales la picioare şi la mîini, se pot constata ancoşe sau geode juxtaarticulare, iar într-un stadiu foarte avansat, dispariţia aproape totală a uneia sau a mai multor piese osoase. Existenţa lacunelor osoase mai mici sau mai mari corespunde histologic tofilor, respectiv depozitelor intraosoase de cristale de uraţi (*Fallet*).

Litiaza urică este relativ frecventă la gutoşi. Litiaza urică poate constitui prilejul de a se pune diagnosticul de gută, întrucît în aproximativ 20 % din cazuri se manifestă clinic înaintea crizei de gută. Calculii sînt formaţi din acid uric, dar în marea majoritate a cazurilor, calculii sînt micşti, la formarea lor participînd fosfatul de calciu, oxalatul şi mai rar carbonatul de calciu.

Nefropatia gutoasă. Pentru faptul că în gută se elimină o cantitate mare de acid uric prin rinichi şi *p*H-ul urinar este acid, există condiţii pentru formarea cristalelor de uraţi în medulara renală şi în căile urinare. Aceasta duce la o alterare lentă a parenchimului renal, la apariţia insuficienţei renale cronice, a azotemiei şi a uremiei. Uremia, alături de afecţiunile vasculare, cardiace şi cerebrale, este cea mai frecventă cauză de moarte a bolnavului de gută.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv de gută se face pe următoarele date (*Borundel* şi colab.) :

— hiperuricemie persistentă, dar nu obligatoriu de fiecare dată ;

— cristale de urat de sodiu în lichidul articular ;

— unele aspecte radiologice caracteristice ;

— lipsa unui aspect biochimic specific formelor clinice ;

— asocierea frecventă cu alte boli metabolice şi vasculare într-un context de boală generală.

În plus, criza de gută răspunde rapid la terapia cu colchicină, lucru foarte important pentru diagnosticul pozitiv, dar să nu uităm că unii bolnavi de poliartrită reumatoidă se ameliorează prin colchicină, iar unii gutoşi nu răspund la acest tratament (*Cohen* şi *Bywaters*).

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial aduce în discuție multiplele manifestări acute sau cronice de la nivelul articulațiilor, țesuturilor periarticulare, formațiunilor musculo-tendinoase.

În plus, guta poate fi asociată cu diferite forme de poliartrită reumatoidă și artroză. Toate acestea explică încă numărul mare de cazuri de gută, care nu sînt diagnosticate corect, și impun medicului de medicină generală, internistului, ortopedului și reumatologului să aibă în vedere posibilitatea unei gute în fața unor tablouri clinice și radiologice atît de diverse.

TRATAMENT

Tratamentul hiperuricemiilor trebuie să aibă în vedere combaterea factorilor, care determină acumularea excesivă de acid în organism, fiind necesare :

— diminuarea aportului de nucleoproteine ;

— inhibarea sintezei de acid uric ;

— menținerea unei solubilități bune a uraților și o eliminare maximală a acidului uric :

— degradarea acidului uric.

Prin aceasta, este posibil să se corijeze eroarea metabolică, să se evite hiperuricemia, precipitarea de urat de sodiu în unele țesuturi și, în consecință, să se evite formarea de tofi, de distrucții articulare și leziuni viscerale (nefropatia gutoasă etc.).

În prezent, se poate afirma că există posibilități pentru un tratament bun al hiperuricemiei, în oricare din stadiile ei. Bineînțeles, în stadiul de complicații, prognosticul rămîne foarte rezervat.

Diagnosticul precoce al hiperuricemiei primare, înaintea manifestărilor clinice, la persoanele cu risc crescut și evitarea factorilor care determină hiperuricemia secundară, atunci cînd aceasta este posibil, sînt cele mai importante măsuri ale profilaxiei hiperuricemiei și gutei. Acest aspect al problemei trebuie să cîștige o importanță mai mare în preocuparea medicilor în viitorul apropiat. Dacă ne-ar fi permisă o comparație, am spune că a diagnostica hiperuricemia, numai cînd a apărut criza de gută, ar fi similar cu a diagnostica diabetul zaharat, numai cînd a apărut coma diabetică. Totodată, este obligatoriu de a informa bolnavul asupra modului corect, cum trebuie făcut tratamentul, subliniind importanța regimului alimentar, a modului de viață, a tratamentului medicamentos permanent adaptat la evoluția bolii. Colaborarea bolnavului este deosebit de importantă, pentru a face din boala gutoasă o boală curabilă *(Saudan)*.

Cu toate că, în mod obișnuit, cînd se prezintă tratamentul hiperuricemiei, se începe cu cel al crizei de gută, noi vom prezenta mai întîi tratamentul hiperuricemiilor latente, pentru a sublinia în acest mod importanța unui tratament de fond, importanța unui tratament permanent, capabil să prevină apariția crizei de gută, a manifestărilor articulare și viscerale.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL HIPERURICEMIILOR LATENTE

TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

Tratamentul igieno-dietetic ocupă un loc foarte important atît în hiperuricemia latentă, cît şi după apariţia gutei şi este obligatoriu toată viaţa. El trebuie să fie adaptat la particularităţile, pe care le prezintă fiecare bolnav, atît ca stadiu evolutiv al hiperuricemiei, a eventualelor complicaţii, cît şi a asocierii altor stări morbide.

Regimul alimentar trebuie să aducă un număr de calorii, în raport cu necesarul cazului respectiv. Deoarece o parte din hiperuricemici sînt obezi, la aceştia regimul alimentar trebuie să fie hipocaloric, pentru a se obţine o greutate corporală, cît mai apropiată de cea ideală, chiar sub aceasta. Nu trebuie să uităm, însă, că un regim foarte restrictiv poate antrena o criză de gută, fapt care constituie un argument în plus împotriva regimului de „zero calorii". Scăderea în greutate se va face progresiv.

Cantitatea de proteine nu trebuie să depăşească 1 g/kilocorp/24 de ore. Se evită alimentele bogate în glicocoli (gelatină, ficat etc.), deoarece glicocolul creşte sinteza acidului uric. Cantitatea de purine din aportul exogen nu trebuie să depăşească 200 mg/zi ; în tabelul XVIII, este redat conţinutul în purine în unele alimente. Se interzic alimentele cu conţinut între 150—1 000 mg de purine la 100 g de aliment şi se restrîng alimentele, care conţin 50—150 mg purine la 100 g de aliment.

Din alimentaţie, se exclud viscerele animalelor (rinichi, creier, ficat etc.), peştele gras (sardele, heringi, scrumbii, anchois), supele de carne (în procesul de fierbere, 50% din purinele conţinute în alimente trec în apa de fierbere). Cafeaua şi ceaiul au fost multă vreme proscrise, din cauza conţinutului în cofeină, care este o metilpurină, dar aceasta nu este convertită în organism în acid uric.

Regimul alimentar trebuie să fie, de asemenea, sărac în lipide.

Sînt interzise : alcoolul, condimentele iuţi, aperitivele picante.

Cantitatea de lichide zilnică trebuie să fie de 2—3 litri, pentru a se asigura o diureză de cel puţin 2 litri, ceea ce antrenează o eliminare crescută de urat de sodiu, evitîndu-se apariţia de formaţiuni cristaline în rinichi şi în căile urinare. Se administrează zilnic 2—4 g de bicarbonat de sodiu, pentru a se obţine alcalinizarea urinii.

În general, regimul alimentar este predominant lacto-fructo-vegetarian, hipoproteic, hipolipidic, hipoglucidic, hipocaloric, bogat în lichide, întrucît asemenea regim reuşeşte cel mai bine alcalinizarea urinii. Existenţa medicaţiei hipouricemiante a permis regimuri alimentare mai raţionale, fiind evitate excesele, dar păstrarea indicaţiilor dietetice permite reducerea dozei de medicamente. Desigur, regimul alimentar are un rol deosebit în tratamentul hiperuricemiilor, dar el nu este suficient, mai ales la bolnavii cu hiperuricemii importante, care au nevoie şi de o terapie medicamentoasă.

Este recomandată o activitate fizică moderată, întrucît un efort mare poate creşte uricemia şi poate declanşa criza de gută *(Krulik)*.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XVIII

Conținutul în purine la 100 g aliment
(după **Bour** și **Derot**, modificat de **Mincu**)

	Alimentul	Purine mg/100 g
Carne	Momițe	990
	Ficat de vită	93
	Rinichi de vacă	80
	Creier	195
	Carne de vacă	40
	Carne de porc slabă	70
	Carne de vițel	48
	Limbă de vită	55
	Carne de gîscă	33
	Carne de găină	29
	Cîrnați	20
Pește	Somn	54
	Sardele în ulei	118
	Scrumbii, heringi	790
	Crap	54
	Pește afumat	82
	Anchois	430
Diverse	Cacao	1 900
	Ciocolată	620
Legume	Bob, fasole	44
	Linte	70
	Mazăre	45
	Spanac	70
	Ciuperci	50
	Sparanghel	14
	Varză Bruxelles	23
	Conopidă	23

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Tratamentul medicamentos al hiperuricemiilor asimptomatice este indicat, atunci cînd valorile acidului uric în sînge sînt de 9 mg % sau mai mari, mai ales dacă se constată și o excreție urinară de urați, la gutoșii cu tofi vizibili, la cei cu depozite de urat de sodiu la nivelul rinichilor. Se apreciază, ca element de eficiență al tratamentului, obținerea unei uricemii sub 6 mg%.

Terapia medicamentoasă a hiperuricemiilor urmărește :
— inhibarea sintezei de acid uric prin uricofrenatoare ;
— eliminarea crescută de acid uric prin uricoeliminatoare ;
— uricoliza.

Inhibitorii biosintezei acidului uric

Inhibitorii biosintezei acidului uric au o structură chimică foarte apropiată de aceea a acidului uric și acțiunea lor se exercită prin inhibarea unor enzime-cheie ale biosintezei purinelor, avînd ca efect global o scădere a uri-

Scanned with OKEN Scanner

cemiei şi uraturiei. Aceştia sînt : *alopurinolul, oxipurinolul, tiopurinolul* şi *acidul orotic.*

Alopurinolul (Milurit *, Zyloric **, Antigut, Foligan) este cel mai eficient inhibitor al sintezei de acid uric.

Formula : hidroxi-4-piridazol-(3,4 d)-pirimidină (fig. 36).

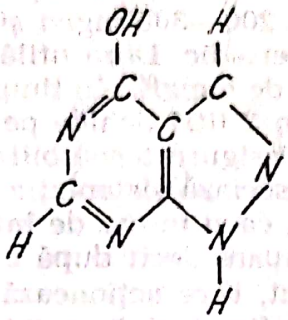


Fig. 36. — Formula alopurinolului.

Mod de acţiune. Inhibă în măsură importantă xantinoxidaza, enzimă-cheie în metabolismul acidului uric, şi prin aceasta împiedică trecerea xantinei şi hipoxantinei în acid uric. Se obţine astfel reducerea valorii acidului uric plasmatic, în locul uricuriei producîndu-se o importantă hiperxantinurie.

Alopurinolul diminuă biosinteza purinelor în ansamblul lor şi se obţine o reducere a purinemiei totale (acid uric + hipoxantină + xantină).

Alopurinolul suferă el însuşi acţiunea unei enzime, hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferaza (HGPT), care-l transformă într-un nucleotid ; acesta posedă un efect retroactiv asupra aminotransferazei, care stă la baza sintezei precursorilor hipoxantinei.

Aceste acţiuni enzimatice încetează la oprirea tratamentului şi se explică, astfel, necesitatea unei terapii indefinite.

Metabolism. Alopurinolul este resorbit în întregime la nivelul tubului digestiv şi transformat în oxipurinol de către xantinoxidază. Alopurinolul, care este eliminat în urină, exercită la rîndul lui o activitate inhibitorie asupra xantinoxidazei, contribuind astfel la prelungirea acţiunii.

Indicaţii. Alopurinolul este indicat în toate hiperuricemiile primitive sau secundare (hemopatii, nefropatii, hiperuricemii iatrogene) simple sau asociate şi îndeosebi în guta cu crize frecvente şi severe (dar *nu* în criza de gută), gută tofacee, artropatii uratice, cînd guta se însoţeşte de hiperuricemie, litiază urică, insuficienţă renală. Poate fi folosit şi în cazul insuficienţei renale, cînd medicaţia hiperuricurică este contraindicată. În tratamentul antimitotic al tumorilor, este un adjuvant preţios, pentru a preveni nefropatia hiperuricemică.

Contraindicaţii. Nu se administrează la copii (cu excepţia cazurilor de hiperuricemie secundară unui proces neoplazic), în sarcină şi la mamele care

---

* Producător : EGYT (R. P. Ungară) ; se importă în ţara noastră.
** Producător : WELLCOME (Anglia).

alăptează, ca și în hemocromatoză. Reluarea tratamentului cu alopurinol este contraindicată la bolnavii, care la prima cură au prezentat intoleranță severă.

Mod de administrare. În medie, se administrează 2—4 comprimate de cîte 100 mg/zi, pe cale orală, după masă. Mai rar, se pot administra pînă la 6—8 comprimate/zi, indefinit, dacă nu apar efecte secundare. Doza de întreținere este de obicei de 200—300 mg/zi și se fixează în raport cu valorile uricemiei controlată periodic. Doza utilă de alopurinol este cea care asigură o uricemie mai mică de 6 mg%. În timpul tratamentului, se va consuma o cantitate de cel puțin 2 litri lichide pe zi, pentru a menține o diureză abundentă, pentru a se asigura o solubilizare eficace a xantinei și hipoxantinei. La început, se asociază sistematic la alopurinol, timp de 1—3 luni, cîte 1 mg de colchicină, ca și în caz de întreruperea tratamentului. În unele cazuri, rezultatul nu apare decît după o săptămînă. Dacă se dorește să se înlocuiască un preparat, care acționează prin creșterea uricuriei, se recomandă ca tratamentul să fie asociat aproximativ o lună de zile, scăzînd treptat dozele de preparat hiperuricuric, pentru a evita o criză de gută. Administrarea concomitentă de alopurinol cu un hiperuricuric nu este cu nimic contraindicată. Tratamentul cu alopurinol se face toată viața, dacă nu apar efecte secundare.

Reacții adverse. În general, incidentele sînt rare și alopurinolul este bine tolerat, dar pot să apară : tulburări digestive (colici abdominale ușoare, greață, vărsături, diaree), neurologice (cefalee, vertij), erupții, procese exfoliative, urticariene, eritem multiform, uneori cu febră, reacții toxice generale, nevrite periferice. Poate determina apariția unei crize acute de gută ; din această cauză, pentru a o preveni, se folosește concomitent cu alopurinolul și colchinina 1 mg/zi, cel puțin 1—3 luni. De asemenea, pot să apară : cataractă, manifestări hematologice (leucopenie), foarte rar hepatotoxicitate (este necesar să se urmărească transaminazele și fosfatazele alcaline, cînd există antecedente hepatice).

Reacțiile adverse sînt rare, tranzitorii și numai rar necesită întreruperea tratamentului.

Litiaza urinară xantică și hipoxantică este extrem de rară, aceste două substanțe fiind foarte hidrosolubile. S-au observat în unele cazuri, la bolnavii care prezintă un deficit enzimatic de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază (boala Lesch-Nyhan), pentru că în acest caz biosinteza purinelor nu este frînată.

Interacțiuni medicamentoase. Este indicat să se scadă la 2/3 doza de 6-mercapto-purină (Purinethol) și azatioprină (Imuran), cînd se asociază cu alopurinol, deoarece aceste medicamente sînt metabolizate și inactivate de xantinoxidază. Alopurinolul poate potența acțiunea anticoagulantelor de tip antivitamină K *(Trombostop).* Nu se va folosi simultan cu preparate care conțin fier.

Prezentare : comprimate a 100 mg, cutie cu 50 de comprimate. Există un preparat de alopurinol (Zyloric-300), care are avantajul că se administrează în doză unică de 300 mg/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Oxipurinolul acţionează prin acelaşi mecanism, dar acţiunea lui este de două ori mai slabă decît a alopurinolului.

Tiopurinolul (Thiopurenal).

Formula : 4-mercapto-pirazolo-3,4-d-pirimidină (fig. 37).

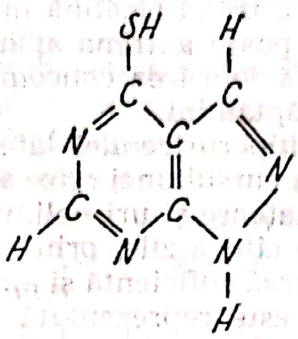


Fig. 37. — Formula tiopurinolului.

Tiopurinolul, spre deosebire de alopurinol, este un inhibitor slab al xantinoxidazei, dar are acţiune depresivă predominantă asupra fosforibozilamidotransferazei, ceea ce determină scăderea globală a sintezei purinelor, prin efect retroactiv, împiedică formarea de acid inosinic, precursor al hipoxantinelor. Acest mecanism explică de ce tiopurinolul este inactiv în caz de deficit de HGPT.

Mod de administrare : 2—4 comprimate de 100 mg pe zi.

Reacţii adverse : erupţii cutanate şi intoleranţe digestive ; în plus, poate determina o pierdere a senzaţiei gustative, care este reversibilă.

Prezentare : comprimate de 100 mg.

Acidul orotic (Orotyl, Oroturic).

Formula : acid uracil 6-carboxilic.

Acidul orotic interferează sinteza fosforibozilaminei şi împiedică formarea de acid inosinic, precursor al hipoxantinei. El transformă fosforibozilpirofosfatul în acid orotic, care se elimină prin rinichi, sub formă de acid orotidic. Are o eficacitate mai redusă decît alte preparate din aceeaşi grupă, dar este bine suportat, nu influenţează nefavorabil rinichii, motiv pentru care este preferat în litiazele urice şi în interesarea renală.

Mod de administrare : 3 g/zi, sub formă de comprimate de 0,5 g (Orotyl) ; 3 linguriţe/zi sub formă de granule (Oroturic).

Medicaţia hiperuricurică (uricoeliminatoare)

Fiziologic, fracţiunea liberă a acidului uric, respectiv aceea, care nu este legată de alfaglobulinele plasmatice, este ultrafiltrată şi suferă o reabsorbţie totală, la nivelul tubului renal proximal. Ca orice acid slab, acidul uric este apoi parţial excretat, printr-un proces de transport activ.

Hiperuricuricele inhibă reabsorbţia acidului uric, la nivelul tubului proximal, şi determină scăderea uricemiei ; după un timp mai îndelungat, se pot reduce depozitele tofacee.

Scanned with OKEN Scanner

Hiperuricuricele se administrează inițial în doze mai mici, pentru a evita eliminarea unei cantități crescute de urați în căile urinare, precipitarea uraților și instalarea anuriei. Concomitent, se va consuma o cantitate de 2—3 litri de apă pe 24 de ore. În timpul tratamentului, urina trebuie să fie alcalină. O doză de 250 mg de acetazolamidă *(Ederen)*, administrată seara înainte de culcare, permite o urină alcalină în timpul întregii nopți.

Medicația hiperuricurică poate antrena apariția unei crize de gută ; din această cauză, se recomandă folosirea concomitentă a colchicinei, în doză de 1 mg/zi, timp de cîteva săptămîni.

Tratamentul de bază al hiperuricemiei latente sau al gutei cronice nu trebuie început niciodată, în cursul unei crize acute de gută.

Tratamentul cu uricofrenatoare și uricoeliminatoare se începe după pregătirea bolnavului, timp de cîteva zile, prin regim adecvat, băuturi abundente, care să asigure o diureză suficientă și alcalinizarea urinii.

Medicația hiperuricurică este reprezentată de următoarele substanțe : *probenecid, benziodarona, sulfinpirazona, salicilații.*

Probenecidul *(Probenecid,* Benemid).

Formula : vezi fig. 38.

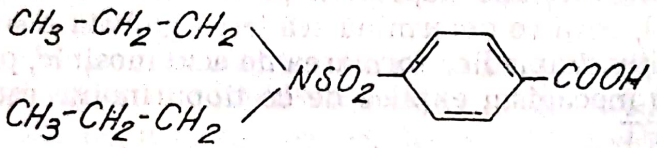


Fig. 38. — Formula probenecidului.

Aparține clasei sulfamidelor și este folosit pentru a prelungi acțiunea penicilinei, întrucît diminuă secreția tubulară.

Mod de acțiune. Este uricuric, deoarece blochează reabsorbția tubulară a uratului de sodiu filtrat, deprimă activitatea tubului renal și modifică astfel fenomenul de retroreabsorbție și de secreție la acest nivel. Acțiunea de blocare a tubului apare la cîteva ore de la ingestie și se manifestă prin excreția crescută de acid uric în urină ; consecutiv, scade uricemia și pool-ul metabolic, iar în timp scad și depozitele uratice. Acțiunea de deprimare a activității tubului crește proporțional cu concentrația sanguină a preparatului pînă la 5 mg% ; niveluri mai ridicate nu mai exercită efecte suplimentare. Inhibă conjugarea glicinei și a acidului benzoic, modifică secreția tubulară a mai multor substanțe, în special a penicilinei, fenolftaleinei, acizilor paraaminobenzoic și paraaminohipuric (*Borundel* și colab.).

Metabolism. Este absorbit rapid în tubul digestiv și transportat prin sînge, în parte legat de proteinele plasmatice. Partea nelegată de proteină filtrează la nivelul glomerulului, dar este aproape în totalitate reabsorbită în tub.

Indicații : hiperuricemie, gută (stadiul cronic), boli în care se administrează doze mari de penicilină și în care este foarte important să se mențină o penicilinemie crescută în mod prelungit (endocardită bacteriană etc.).

Contraindicații : puseu de gută, insuficiență renală. Nu se administrează concomitent cu salicilații, deoarece aceștia îi inhibă acțiunea.

Scanned with OKEN Scanner

Mod de administrare. La adulţi, în guta cronică, se administrează 1 comprimat de 0,5 g de 2 ori/zi, în prima săptămînă, pentru a evita apariţia atacului de gută, fapt pe care nu-l acceptă toţi autorii. Ulterior, se poate administra 1 comprimat de 2—4 ori/zi. La bolnavii, care primesc penicilină, se administrează de 4 ori cîte 1 comprimat/zi. Doza de întreţinere este de 0,5—1,5 g/zi.

Reacţii adverse : tulburări digestive (rareori), manifestate prin gastralgii, greţuri şi vomismente ; cefalee ; erupţii cutanate. Supradozarea determină reacţii de stimulare a sistemului nervos central pînă la convulsii. Potenţează activitatea sulfamidelor hipoglicemiante şi a insulinei.

Prezentare. Produsul fabricat în ţara noastră *(Probenecid)* * se prezintă sub formă de comprimate de 0,500 g acid p-(di-n-propil-sulfanil)-benzoic, în flacoane cu 20 de comprimate.

Benziodarona (Amplivix **, Ampliuril).

Formula : 2 (diiodo-3,5-hidroxi-4, benzoil)-3-benzofuran (fig. 39).

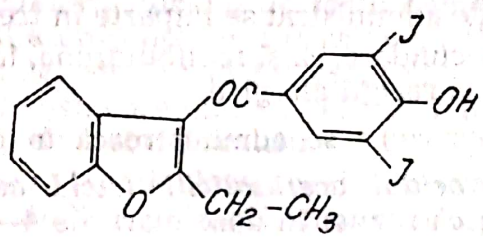


Fig. 39. — Formula benziodaronei.

Benziodarona a fost introdusă iniţial în terapeutică, pentru acţiunea vasodilatatoare coronariană şi antispasmodică. Este cel mai puternic uricuric, obţinîndu-se aproape întotdeauna o uricemie sub 7 mg%. Scăderea uricemiei, uneori foarte importantă, şi creşterea uricuriei cu 50 % sînt obţinute în 48 de ore la subiectul normal şi puţin mai tîrziu la cel cu insuficienţa renală. Poate fi administrată şi în insuficienţa renală uşoară. Acţiunea benziodaronei nu este diminuată de salicilaţi. Are o acţiune toxică slabă, foarte rar pot să apară tulburări digestive minore (anorexie, dispepsie sau diaree). Singurul risc amintit este legat de faptul că are iod, ceea ce ar expune teoretic la tulburări tiroidiene.

Se prezintă sub formă de comprimate de 100 mg şi fiole de 150 mg.

Doza este de 100—300 mg/zi şi se adaptează în raport cu valorile uricemiei, efectuînd un tratament cu doze progresive. Se obţine o diureză abundentă şi se asociază, în prima săptămînă, cu 1 mg colchicină/zi.

Sulfinpirazona (Anturan) ***.

Formula : 1,2-difenil, 3-5-dioxo-4-(2'-fenil-sulfinil-etil)-pirazolidin (fig. 40).

---

* Producător : I.M.B. (R. S. România, Bucureşti).
** Producător : LABAZ (Franţa).
*** Producător : GEIGY (Elveţia).

Este un derivat de fenilbutazonă, dar fără proprietăţi antiinflamatorii, avînd proprietăţi farmacologice identice cu probenecidul. Are timp de înjumătăţire scurt şi nu se acumulează, chiar în caz de insuficienţă renală uşoară. Salicilaţii îi anulează acţiunea.

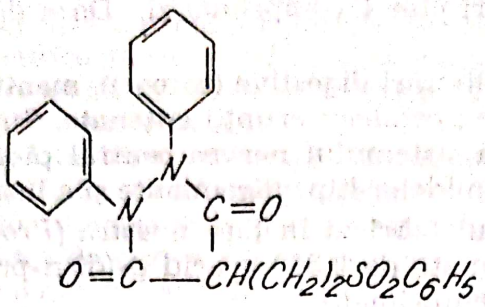


Fig. 40. — Formula sulfinpirazonei.

Se prezintă sub formă de comprimate de 100 mg, se administrează 200—600 mg/zi. Doza de administrat se împarte în trei prize.

Are aceleaşi efecte secundare, ca şi fenilbutazona, îndeosebi gastrointestinale (ulcer) şi determină reacţii alergice.

Benzobromarona (Desuric) * se administrează în doze de 50—200 mg/zi.

Salicilaţii, respectiv *acidul acetilsalicilic (Acid acetilsalicilic,* Aspirin), au acţiune hiperuricurică numai în doze mari, de 4—5 g/zi, ceea ce în general se tolerează greu. În doze mici, pot declanşa criza de gută. Dacă salicilaţii se administrează concomitent cu probenecidul sau cu sulfinpirazona, vor bloca acţiunea acestora.

Anticoagulante. *Acenocumarolul (Trombostop)* are o acţiune hiperuricurică şi hipouricemiantă moderată.

Medicaţia uricolitică

O altă modalitate de tratament a hiperuricemiei este reprezentată de degradarea acidului uric, înainte de a traversa rinichiul. Aceasta se poate obţine cu *uratoxidază* sau *uricază ;* aceasta degradează acidul uric în alantoină, care, excretată în urină chiar în doze mari, nu precipită, din cauza marii solubilităţi. Se administrează în injecţii intramusculare (1 000 U/zi) şi se asociază colchicină. Indicaţia de elecţie o reprezintă unele insuficienţe renale acute, cu hiperuricemie severă. Acest tratament nu s-a impus, deoarece sînt necesare injecţii zilnice.

Uricaza sau **uratoxidaza.** Acţionează prin transformarea acidului uric în acid uroxanic şi mai ales în alantoină, care are o greutate moleculară mică şi este eliminată numai prin rinichi.

Este preparată din *Aspergillus flavus.* Se injectează intravenos 1 000 U şi uricemia scade în primele 5 ore, efectul maxim este atins după aproxima-

* Producător : LABAZ (Franţa).

tiv 20 de ore, cînd uricemia este diminuată cu 40 % şi apoi scade progresiv chiar după 48 de ore. Indicaţia o reprezintă insuficienţa renală acută cu hiperuricemie severă.

Alte substanţe uricolitice. *Piperazina* şi *carbonatul de litiu*, ca solubilizanţi ai acidului uric, intră în compoziţia unui preparat fabricat în ţara noastră *(Gotalitin)* *, prezentat sub formă de granule (flacoane cu 80 g granule), care conţine : sulfat de sodiu 1 g, piperazină 1 g, benzoat de sodiu 3 g, carbonat de litiu 5 g, metenamină 10 g, excipient efervescent ad 100 g. Acest preparat este solubilizant al acidului uric, antiseptic moderat pe căile urinare, decongestiv. Este indicat în litiaza urică. Este contraindicat în : nefrită, colică renală, hematurie, cistită, stări febrile, leziuni hepatice, hipertensiune arterială.

Se administrează 1—2 linguriţe de granule/zi, dizolvate în 1/2 sau un pahar cu apă sau suc de fructe, timp de 15 zile pe lună. Administrat timp îndelungat şi în doze mari, poate provoca iritaţii ale mucoasei gastrointestinale.

Citratul de potasiu anhidru, citratul de sodiu anhidru şi *acidul citric anhidru* intră în compoziţia unui preparat (Uralyt-U) **, prezentat sub formă de granule (100 g granule, conţin : 46,3 g, respectiv 39,0 g, respectiv 14,5 g din substanţele de mai sus), care dizolvă calculii renali de uraţi de sodiu, dacă nu sînt înconjuraţi de fosfat de calciu.

Preparatul este indicat în calculoza renală cu uraţi, pentru prevenirea refacerii lor. Este contraindicat în insuficienţa renală gravă.

Se administrează, în general, sub formă de granule 2,5 g dimineaţa, 2,5 g la prînz şi 5 g seara, dar doza necesară se fixează în raport cu *p*H-ul urinii, care trebuie menţinut la 6,2—7.

Preparatul prezentat sub formă de drajeuri se administrează de 3 ori pe zi cîte 2 drajeuri după mese.

Nu sînt cunoscute efecte secundare.

Citratul de magneziu, acidul citric, citratul de sodiu, citratul de potasiu şi *clorhidratul de piridoxină* intră în compoziţia unui preparat (Magurlit), prezentat sub formă de granule, în pachete de 2 g (un pachet conţine următoarele cantităţi din substanţele de mai sus în ordine : 0,18 g ; 0,27 g ; 0, 7232 g ; 0,794 g ; 0,008 g), care dizolvă calculii de acid uric în căile urinare şi împiedică formarea lor prin alcalinizarea urinii. Citratul de magneziu împiedică formarea calculilor, iar clorhidratul de piridoxină diminuă producerea de oxalat endogen şi împiedică formarea de calculi de oxalat de calciu, ca şi calculii micşti de acid uric şi oxalat de calciu.

Preparatul este indicat pentru dizolvarea calculilor de acid uric în rinichi şi în căile urinare. De asemenea, este indicat cînd urina are un *p*H constant acid sub 5,5, cînd în antecedente pacientul a eliminat calculi, cînd a fost operat de litiază renală urică sau calcul cu urat şi oxalat de calciu, ca şi în caz de hiperuricemie importantă. Poate fi combinat cu alopurinolul.

---

* Producător : I.M.B. (R. S. România, Bucureşti).
** Producător : DR. MADAUS & CO (R. F. Germania) ; se importă în ţara noastră.

Este *contraindicat*, cînd urina este alcalină, din cauza unei infecții, și în insuficiența cardiacă.

În general, doza medie inițială este de 6—8 g/zi, în 3—4 prize a 2 grame, la distanțe egale în 24 de ore. Doza necesară este stabilită prin controlul *p*H-ului urinii proaspăt emisă, care trebuie să fie de 6,2—6,7.

Poate da tulburări gastrointestinale, din cauza sensibilității individuale, care sînt provizorii și dispar fără a se întrerupe tratamentul.

Preparatul (Magurlit) este prezentat în ambalaje cu 100 pachete a 2 g, plus hîrtie indicatoare de *p*H și gama de culoare. Se va feri de lumină și de umezeală.

Alegerea tratamentului corespunzător

În alegerea celui mai corespunzător tratament al hiperuricemiilor, se pun multiple probleme printre care : ce anume vom alege din medicația care ne stă la dispoziție, pentru a face cel mai corect tratament ? Se apreciază că atît medicația, care inhibă sinteza acidului uric, cît și cea hiperuricurică, sînt la fel de eficace și vom alege pe aceea, care are mai multe avantaje și mai puține inconveniente. Noi opinăm pentru medicația, care inhibă biosinteza acidului uric.

Dintre hiperuricurice, *benziodarona* (Amplivix) este cel mai eficient, dar nici acesta și nici alte hiperuricurice nu se vor da bolnavului, care are o litiază urică și o uricemie mai mare de 800 mg/24 de ore, după un regim normal. Cînd se administrează hiperuricurice, trebuie să se asigure o diureză alcalină zilnică de aproximativ 2 litri. Dacă, totuși, apar accidente litiazice, se renunță la medicația hiperuricurică.

În caz de insuficiență renală moderată, se poate folosi, dintre hiperuricurice, numai benziodarona (Amplivix).

În concluzie, în caz de insuficiență renală sau antecedente de litiază urică sau uricurie mai mare de 600 mg/24 de ore, se va folosi numai medicația hipouricemiantă, iar în alte cazuri se pot folosi fie hipouricemiante, fie hiperuricurice sau în asociere, dacă numai una din medicații este insuficientă, dar această situație este relativ rară *(Krulik)*.

Este de menționat, încă o dată că, în perioada inițială a tratamentului hipouricemiant (în primele săptămîni sau luni) pot să apară crize de gută mai grave și mai dese decît anterior. Acest fenomen se observă mai ales la cazurile cu tofi și explicația este următoarea : scăderea uricemiei favorizează degradarea depozitelor uratice și dispersia lor în articulații. Din această cauză, este obligatoriu, așa cum am mai amintit, să se adauge zilnic 1 mg de colchicină, timp de 1—3 luni, scăzînd progresiv doza de colchicină. În cazurile cînd crizele sînt de intensitate mare, doza de colchicină poate fi de 1,5—2 mg/zi și se poate asocia sau înlocui cu doze suficiente de fenilbutazonă sau indometacină. În ciuda acestor măsuri, este posibilă totuși apariția crizei și este necesar să avertizăm bolnavul asupra acestui fapt, dar aceasta nu este în nici un caz motiv de a se renunța la medicația hipouricemiantă.

Scanned with OKEN Scanner

Krulik recomandă ca medicaţia hipouricemiantă să fie administrată progresiv, doza fiind crescută tot la 10 zile, pînă la doza eficientă, aceasta fiind aceea care asigură o uricemie sub 6 mg%.

Cînd uricemia este sub 5—4 mg%, se reduce doza din medicamentul folosit şi pentru aceasta sînt necesare controale periodice.

De subliniat, încă o dată, importanţa unui tratament hipouricemiant pentru toată viaţa. Tratamentul hipouricemiant nu trebuie întrerupt, dacă apare o criză de gută sau o afecţiune intercurentă.

Eficienţa tratamentului hipouricemiant se apreciază după 6—12 luni. Tratamentul corect înseamnă că accesele de gută au dispărut complet, tofii nu mai cresc, iar după 2—3 ani se reduc în volum şi pot să dispară, artropatia uratică se ameliorează, durerea şi impotenţa funcţională dispar.

Tratamentul hipouricemiant se pare că poate evita apariţia insuficienţei renale cronice la un gutos, dar nu o poate ameliora dacă a apărut.

Trebuie adăugat la tratamentul prezentat pînă aici şi metodele de inhibare a precipitării acidului uric în urină şi redizolvarea cristalelor precipitate, aceasta mai ales cînd a apărut litiaza urică. Aceasta se poate obţine prin alcalinizarea urinii, asociată cu cura permanentă de diureză. Dacă se obţine un *p*H alcalin, se favorizează disocierea acidului uric, sub formă de urat şi implicit dizolvarea lui. În acest sens, se va folosi bicarbonat de sodiu 3—5—8 g/zi, în funcţie de *p*H-ul urinar obţinut (este de dorit un *p*H peste 6,2).

Citratul de sodiu şi potasiu, sucul de lămîie, fragii, căpşunile alcalinizează, de asemenea, urina prin ionii de Na şi K, pe care îi conţine.

În acelaşi scop, se folosesc anumite preparate (Uralyt-U, Uralyt, Magurlit, Foncitrit), care sînt complexe hidratate de citrat de sodiu, citrat de potasiu şi acid citric etc.; se administrează sub formă de granule, cantitatea necesară fiind fixată de *p*H-ul urinar.

Dintre *apele minerale*, în litiaza urică sînt indicate:

— apele hipotone alcalino-sulfuroase (Căciulata, Păuşa);

— apele alcalino-teroase (Biborţeni, Borsec, Buziaş, Covasna);

— apele oligometalice (Olăneşti, Călimăneşti, Păuşa, Piscul Cîinelui, Răducăneni).

Apele alcalino-teroase alcalinizează *p*H-ul urinar, iar cele alcalino-sulfuroase şi oligometalice mobilizează, în acelaşi timp, acidul uric din ţesuturi.

Tratamentul balnear reprezintă un tratament adjuvant.

Se recomandă ca bolnavii cu litiază urică să efectueze 1—2 cure hidrominerale pe an.

Tratamentul alcalinizant al urinii, asociat cu cura de diureză, poate obţine dizolvarea şi eliminarea calculilor de acid uric, cu condiţia să nu fie prea mari şi să nu fie înconjuraţi de fosfat de calciu.

La unii bolnavi, se recomandă ablaţia chirurgicală a tofilor mari, care s-au dezvoltat în bursele olecraniene, cînd jenează mişcările de la nivelul mîinilor sau picioarelor, cînd sînt ulceraţi. Uneori, este indicată amputaţia unui deget, distrus iremediabil, mai ales dacă există fistulă. Operaţia se poate complica cu o criză de gută, de aceea se va face cîteva zile (3—4) pre- şi postoperator un tratament cu colchicină.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul crizei de gută este dominat de răspunsul rapid şi aproape specific la *colchicină*. Artrita din sarcoidoză şi pseudoguta calcică pot să răspundă favorabil la colchicină. Colchicina rămîne medicamentul de bază al accesului de gută.

Colchicina, sub formă de microcomprimate de 1 mg, se administrează după următoarea schemă :

— în prima zi, 3—4 mg de colchicină (cîte 1 comprimat de 1 mg la 2 ore) ;
— în a 2-a zi, 2—3 mg de colchicină (cîte 1 comprimat la 2 ore) ;
— a 3-a zi, 2 mg colchicină (cîte 1 comprimat la 2 ore) ;
— din a 4-a zi pînă în a 7-a zi, 1 mg colchicină, eventual pînă la 10 zile.

Micşorarea dozelor faţă de prima şi a doua zi se face în raport cu răspunsul obţinut, ceea ce este mai corect decît de a scădea dozele după o schemă standard *(Krulik)*.

Tratamentul cu colchicină este grevat de apariţia, uneori, a iritaţiei digestive, care provoacă frecvent diaree, uneori atît de intensă, încît obligă la oprirea tratamentului, înainte de vindecarea puseului acut. Mai rar, se observă greţuri şi vărsături. Există preparate (de ex. Colchimax), care asociază la 1 mg colchicină un antidiareic, avînd o toleranţă digestivă mai bună.

În caz de insuficienţă renală, nu se va depăşi 2 mg de colchicină pe zi.

Există şi preparate de colchicină, care se pot administra intravenos.

În lipsa colchicinei sau cînd nu poate fi suportată, se vor folosi alte antiinflamatorii, ca indometacina şi fenilbutazona.

Indometacina (Indometacin *, Indocid) se administrează în primele 2—3 zile, cîte 150 mg pe zi (6 capsule a 25 mg), apoi se scade la 100 mg şi se administrează pînă la dispariţia fenomenelor inflamatorii.

Fenilbutazona (Fenilbutazonă *, *Alindor* *, Butazolidine, Irgapyrin), *oxifenilbutazona* (Tanderil), *cetofenilbutazona* sînt puternice antiinflamatorii şi în plus analgezice, antipiretice şi uricurice. În prima zi, se administrează 600 mg fenilbutazonă (3 drajeuri a 200 mg).

Se poate administra un alt preparat *(Fehinizon)* *, care pe lîngă fenilbutazonă, conţine şi hidroxid de aluminiu şi cloropiramină *(Nilfan)*.

De asemenea, se pot folosi şi alte antiinflamatorii, ca : *ibuprofenul* (Brufen) **, *ketoprofenul* (Profenid) etc.

În accesul de gută, s-a mai recomandat *griseofulvina (Griseofulvin M)* *, 4—10 g în prima zi, în 4 doze de 1—3 g, şi în zilele următoare 6 g/zi, cu rezultate neconvingătoare.

În *tratamentul unei crize de gută*, medicul trebuie să aibă în vedere următoarele *(Krulik)* :

— Tratamentul trebuie să fie cît mai precoce posibil, orice întîrziere va face criza mai greu de suportat şi de durată mai lungă, de aceea va trebui ca diagnosticul să fie corect şi precoce.

---

* Producător : I.M.B. (R. S. România, Bucureşti)
** Producător : BOOTS PURE DRUG COMPANY (Anglia); se importă în ţara noastră

Scanned with OKEN Scanner

— Posologia trebuie să fie suficientă : destul de mare în prima zi, adaptată apoi la intensitatea și persistența inflamației gutoase. Tratamentul crizei de gută trebuie să fie progresiv, pentru a evita reșuta.

— În măsura posibilului, se va da prioritate colchicinei, pentru că este o medicație eficientă : 60 % din crizele de gută pot fi vindecate numai cu colchicină și un oarecare număr de eșecuri sînt imputabile toleranței proaste a preparatului ; este o medicație specifică și un test terapeutic pentru diagnostic ; efectele secundare nu au gravitatea celor date de alte antiinflamatorii.

— Fenilbutazona, care are o acțiune foarte bună în accesul de gută, din cauza efectelor secundare, va fi rezervată cazurilor rezistente la colchicină sau în caz că aceasta nu este suportată.

— Indometacina poate fi folosită, cînd este contraindicată fenilbutazona.

— În tratamentul accesului de gută, nu trebuie să fie folosită morfina ; de asemenea, nu trebuie să fie folosiți corticoizii pe cale orală, deoarece aceștia agravează hiperuricemia și pot da corticodependență. Dacă, în mod excepțional, se administrează corticoizi, se vor asocia cu colchicina.

Dacă criza de gută atinge o articulație ușor accesibilă (cot, genunchi), o puncție evacuatoare are avantajul că suprimă distensia articulară, evacuează enzimele flogogene, permite confirmarea diagnosticului (evidențierea cristalelor de acid uric, cu ajutorul microscopului cu lumină polarizată) și chiar ajută la calmare.

Colchicina (Colchicine) este un alcaloid extras din semințele de *Colchicum automnale*.

Formulă : vezi fig. 41.

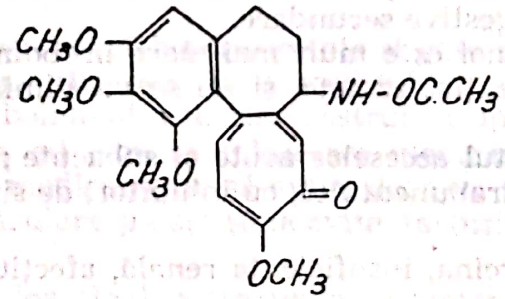


Fig. 41. — Formula colchicinei.

Un medicament probabil identic cu colchicina este descris în papirusul Ebers (1500 î.e.n.). Preparatul era cunoscut de medicii bizantini în secolul V e.n. și a fost dus din Europa în Statele Unite de Benjamin Franklin, care suferea de gută.

Mod de acțiune. Colchicina acționează asupra fenomenului inflamator, care se află la originea crizei de gută, dar mecanismul prin care își exercită efectul antiinflamator nu este încă perfect elucidat.

Colchicina ar inhiba ieșirea histaminei din mastocite, inhibă mobilitatea amiboidă și fagocitoza microcristalelor de urat de sodiu de către leucocite,

Scanned with OKEN Scanner

exercită o acțiune stabilizatoare asupra membranei lizozomale și evită devărsarea enzimelor litice. Activitatea fagocitară scăzută are drept rezultat o producere minimă de acid lactic. Raportată la accesul de gută, colchicina are o acțiune specifică, prin faptul că rupe lanțul de autoîntreținere al inflamației și de favorizare a depunerii unor noi cristale de urat de sodiu (scăzînd acidoza locală inițială), limitînd foarte mult fagocitarea unor noi microcristale de urat de sodiu. Deprimarea fagocitozei cu liza secundară a granulocitului limitează și procesele inflamatorii realizate pe calea bradichininelor, cercul vicios al atacului acut fiind astfel rupt. Totuși, în clinică, după administrarea orală, concentrațiile medicamentului în sînge sînt inferioare celor la care s-au descris experimental efectele menționate. Colchicina mai păstrează deci încă necunoscute în acțiunea ei specifică antigutoasă.

Colchicina nu are acțiune asupra uricemiei și uricuriei, nu modifică nici pool-ul și nici turnover-ul acidului uric.

Alte acțiuni farmacologice (*Berdeaux* și *Adrenier*) ale colchicinei :

— crește peristaltismul intestinal, stimulînd direct musculatura netedă a tubului digestiv, fapt care stă la originea intoleranței digestive ;

— are acțiune toxică asupra fusului celular și blochează mitoza în metafază, ceea ce obligă la supraveghere hematologică, în timpul unui tratament prelungit ;

— are acțiune depresoare centrală, deprimă centrul respirator, potențează acțiunea simpaticomimeticelor și diminuă resorbția vitaminei B_{12}.

Metabolism. Colchicina este resorbită rapid la nivelul tubului digestiv, ceea ce permite administrarea pe cale orală. Colchicina se elimină pe cale biliară și renală (5—15 %).

Eliminarea biliară permite un ciclu enterohepatic, care îi prelungește durata de acțiune. Concentrații mari la nivelul intestinului ar explica poate frecvența efectelor digestive secundare.

Toxicitatea colchicinei este mult mai mare la bolnavii cu insuficiență renală, din cauza retenției azotate, și nu se va administra cînd azotemia depășește 80 mg %.

Indicații : tratamentul acceselor acute și subacute ; prevenirea acceselor de gută, la începutul tratamentului, cu inhibitori de sinteză ai acidului uric și hiperuricurice.

Contraindicații : sarcina, insuficiența renală, afecțiunile digestive evolutive și ateromul.

Mod de administrare. Este prezentat diferit în literatura medicală. Noi procedăm în felul următor : în prima zi, administrăm 3—4 comprimate de 1 mg, cîte unul la 2 ore interval ; în a 2-a zi, 2—3 comprimate, a 3-a zi, 2 comprimate, iar în următoarele 4—10 zile, administrăm cîte 1 comprimat. În general, tratamentul îl efectuăm timp de 7—10 zile, dar uneori poate să continue o perioadă mult mai lungă. Modul de răspuns la tratament ne determină să adaptăm doza de colchicină. În timpul administrării colchicinei, pacientul trebuie să ingere o cantitate de 2 litri lichide pe zi, iar băuturile alcoolice sînt complet interzise.

Reacții adverse. Tulburările digestive sînt frecvente : greață, vărsături, dureri abdominale, diaree. Aceste tulburări pot să apară și cînd colchicina

Scanned with OKEN Scanner

se administrează pe cale parenterală, deoarece se elimină prin bilă. Se consideră că aceste tulburări sînt determinate de acţiunea toxică capilară. La apariţia tulburărilor digestive, tratamentul cu colchicină va fi întrerupt şi reluat apoi după 48 de ore. Se impune o prudenţă particulară la persoanele în vîrstă, la care diareea determinată de colchicină poate să ducă rapid la exicoză şi la complicaţii circulatorii redutabile (*Saudan*). În tratamentul de lungă durată, există pericolul inhibării măduvei osoase, cu apariţia de purpură vasculară, nevrite periferice, miopatie, anurie, alopecie, disfuncţie hepatică, dermatoze.

Este contraindicată orice asociere de medicaţie hematotoxică : imunodepresoare, cloramfenicol etc.

În cazurile grave, care nu răspund la terapia orală cu colchicină, se poate folosi o colchicină injectabilă (Colchineos), cu 3 mg de colchicină/fiolă, care se administrează strict intravenos, în perfuzie cu glucoză izotonă şi hemisuccinat de hidrocortizon. După injecţia intravenoasă, pot să apară flebite şi periflebite. Doza de colchicină, care se poate administra intravenos, este de 2—3 mg/zi, timp de 1—3 zile.

Există şi un preparat de glucozid de 2-dimetil-colchicină (Colchicozid), sub formă injectabilă în fiole de 10 mg. Acest preparat este indicat în cazurile urgente sau cînd există intoleranţă digestivă, care împiedică administrarea orală ; se administrează intramuscular, în doză de 20—30 mg, la început, apoi 10 mg/zi, timp de 2—3 zile.

Prezentare. Produsul importat în ţara noastră (Colchicine) * este prezentat sub formă de comprimate, conţinînd 1 mg de colchicină pură, în flacoane de 40 de comprimate.

*

În *concluzie*, putem spune că hiperuricemia şi guta sînt boli curabile, cu prognostic funcţional şi vital bun, dacă medicul şi bolnavul cunosc bine aceste probleme, dacă bolnavul este bine instruit asupra principiilor regimului dietetic, dacă va şti cum să folosească medicaţia, care i s-a recomandat, dacă va şti ce medicamente să evite, dacă va şti care sînt primele simptome ale crizei articulare şi cum să le evite, inclusiv folosind medicaţia antiinflamatorie.

Medicul are acum mijloacele de a atenua inconvenientele gutei, să distanţeze şi să scurteze crizele, să prevină consecinţele nefavorabile, să frîneze sau să resoarbă tofii şi, în sfîrşit, să modifice prognosticul, influenţînd atingerea renală (Saudan).

BIBLIOGRAFIE

1. **Berdeaux A, Advenier L.** — Pharmacologie des antigoutteux, Rev. Méd. Thér., 1976, 17, 4, 215.
2. **Borundel C., Condacse A., Rădulescu Cr. I.** — Hiperuricemiile, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

* Producător : LAB. HOUDÉ (Franţa).

3. **Cohen L., Bywaters E. G. L.** — Diagnostic de la goutte, Presse méd., 1970, 78, 6, 277.
4. **Dousset H., Plard C.** — Vademecum, Encyclopédique du médicin pratticien, Librairie Maloine (S. A.), Paris, 1974.
5. **Fallet H. G.** — Artropathies métaboliques, Rev. Thér., 1974, 31, 7, 461.
6. **Hamburger J.** — Petite encyclopédie médicale, ed. a XV-a, Flammarion (Méd.), Paris, 1977.
7. **Krulik M.** — Traitement de la goutte, Rev. Méd. Thér., 1976, 17, 2, 89.
8. **Louyot P., Rauber G., Pourel J., Tamiser J. N.** — La goutte, Medicorama, 1973, 154.
9. **Mincu I., Dumitrescu C., Teodoru Gh., Vişinescu Roda** — Tratat de dietetică, Ed. medicală, Bucureşti, 1974.
10. **Mosora N., Boloşiu H.** — Actualităţi în gută, Med. interna (Buc.), 1972, 24, 9, 1 069.
11. *** * *** — Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.
12. **Ryckewaert A.** — Physiopathologie de la goutte primitive, Rev. Méd. (Paris), 1976, 17, 2, 80.
13. **Saudan Y.** — Le traitement de la goutte : position actuelle, Méd. et Hyg. (Genève), 1977, 35, 1 205.
14. **Serre H., Simon L., Calustre J.** — Les urico-frénateurs dans le traitement de la goutte, Sem. Hôp., Paris, 1970, 76, 50, 3 295.
15. **Wynegaarden J. B.** — Goutte et autre troubles du métabolisme de l'acide urique. În : Principes de médicine interne (Harrison T. R.), Flammarion (Méd.), Paris, 1973.
16. **Zosin C., Mănescu N., Ştefanovici B., David M.** — Ghid terapeutic în nefrologie-urologie, Ed. Facla, Timişoara, 1977.

Scanned with OKEN Scanner

ATEROSCLEROZA

Ateroscleroza reprezintă, prin frecvența și gravitatea manifestărilor ei, o problemă esențială a medicinii actuale, enigmatică din punct de vedere al patogeniei și, deocamdată, la fel de dezarmantă ca terapie.

O.M.S. consideră ateroscleroza „una din cele mai dezastruoase epidemii, pe care le-a cunoscut omenirea", ceea ce impune intensificarea cercetărilor, în toate domeniile incerte ale acestei afecțiuni. Statistici mari arată că ateroscleroza este responsabilă de un număr mai mare de decese decît cancerul, tuberculoza și poliomielita la un loc, sau decît suma deceselor prin cancer, infecții și accidente de circulație. Gravitatea acestei boli este cu atît mai mare, cu cît frecvența ei este în continuă creștere. În țările cu un înalt grad de dezvoltare economică, ateroscleroza este responsabilă de un procentaj de 45% din mortalitatea generală, manifestările ei apărînd la o vîrstă din ce în ce mai tînără. Dacă tratamentul medicamentos al aterosclerozei este în foarte multe cazuri ineficace, mai ales în stadiile avansate ale bolii, cu manifestări clinice grave, există în schimb suficiente premise teoretice și practice, care impun o profilaxie primară eficace, prin combaterea factorilor de risc cunoscuți, cu atît mai mult cu cît există date, care converg către noțiunea de „regresiune" a aterosclerozei sau cel puțin de stabilizare a ei, în etape compatibile cu o viață normală.

BAZELE TEORETICE ALE TRATAMENTULUI ATEROSCLEROZEI

Etiologia aterosclerozei nu poate fi actualmente explicată prin determinismul unei singure și unice cauze. Acest lucru este confirmat de utilizarea largă a termenului de „factor de risc" aterogenetic, în locul celui de „cauză", subliniind intervenția semnificativă prin frecvența lor în acest proces a numeroase condiții etiologice, care favorizează producerea bolii, dar incapabile, fiecare în parte, să explice în totalitate modul de apariție a aterosclerozei. Importanța acestor „factori de risc", pentru prevenirea și tratamentul aterosclerozei, impune cunoașterea lor și a modului cum aceștia intervin în aterogeneză.

Scanned with OKEN Scanner

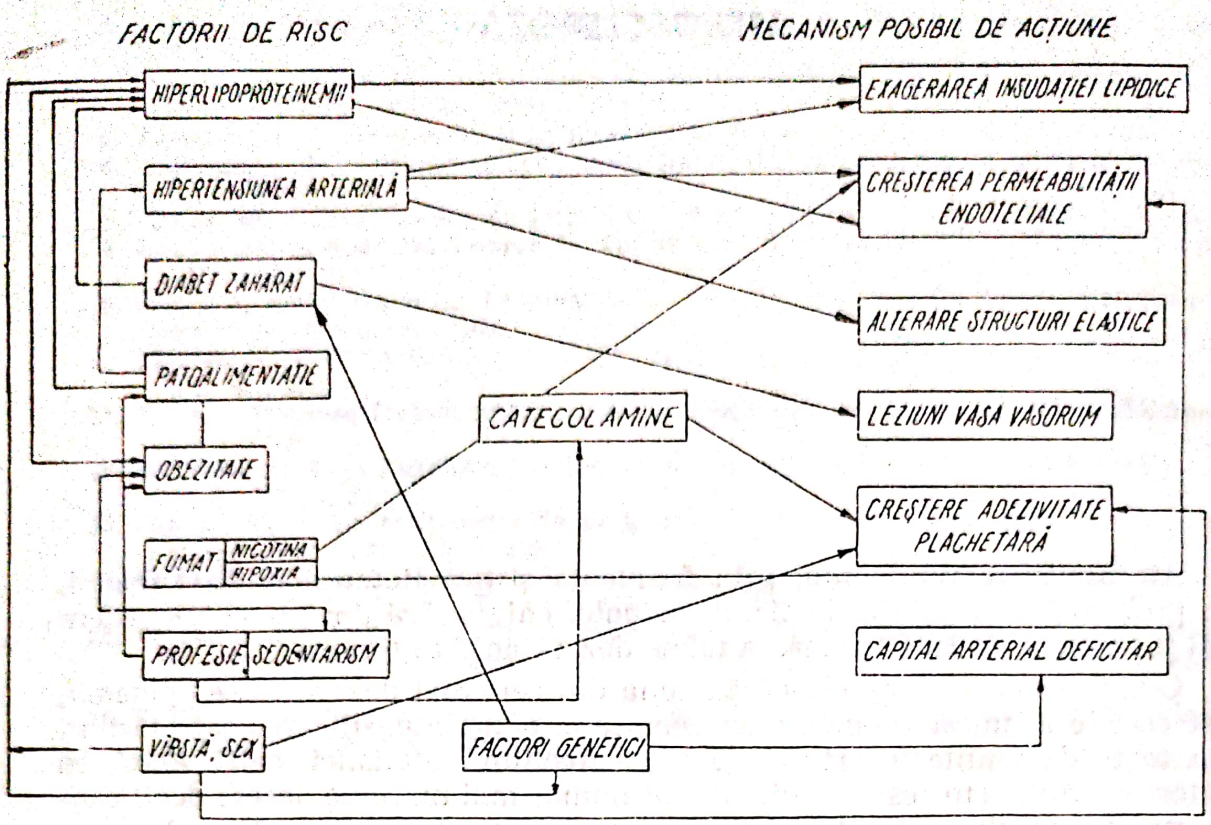


Fig. 42. — Principalii factori de risc ai aterosclerozei și modul lor de acțiune.

FACTORII DE RISC CUNOSCUȚI AI ATEROSCLEROZEI (fig. 42)

1. **Hiperlipoproteinemiile.** O multitudine de argumente epidemiologice, anatomice și experimentale s-au asociat în a incrimina responsabilitatea acestor stări patologice în aterogeneză.

a) *Argumente epidemiologice.* Dintre lipide, *colesterolul* este considerat ca fiind cel mai puternic legat de ateroscleroză. În sprijinul acestei afirmații, vine constatarea că 60% din aterosclerotici posedă hipercolesterolemie, iar cînd colesterolemia depășește 350 mg %, riscul aterosclerozei coronariene crește de cinci ori.

Studiul prospectiv de la Framingham, insistînd asupra relației între boala coronariană și colesterolemie, arată existența unor valori mai mari ale acesteia la pacienții cu boală coronariană, față de sănătoși ; mai mult, valorile inițiale ale colesterolemiei, la cei care au dezvoltat în timp ateroscleroză coronariană, au fost mai crescute, în comparație cu grupul martor.

Pe baza dispersiei rezultatelor obținute, autorii consideră că valorile colesterolemiei cuprinse între 250 și 350 mg %, care sînt cel mai frecvent întîlnite, reprezintă adevăratul „factor de risc", cu mult mai important decît valorile exagerate (mai mari de 400 mg %), deoarece acestea sînt cu mult mai rare.

O serie de alte studii au confirmat impresia că ateroscleroza, în general, și cea coronariană, în special, este mai frecventă la populația cu colestero-

lemii medii mari (Finlanda, vestul Europei), față de grupurile de populații cu colesterolemii mici (Bantu, Massai).

Trigliceridele au în aterogeneză un rol discutabil. Deși 80% din aterosclerotici prezintă hipertrigliceridemie, faptul că hiperlipoproteinemiile tip I și V nu duc la ateroscleroză, face ca ipoteza să fie privită cu rezerve. Este posibil ca trigliceridele să devină aterogene, numai cînd se asociază cu hipercolesterolemie. Unii autori consideră că fenomenul de „*chyle jet effect*" postprandial, produs prin trecerea bruscă în sînge a unei mari cantități de chilomicroni, ar fi responsabil de accentuarea filtrării parietale a lipidelor și de creșterea coagulabilității sîngelui, ceea ce favorizează apariția și progresiunea aterosclerozei.

Dintre *hiperlipoproteinemii*, în tipul II riscul vascular cuprinde 70—90% din cazuri, în tipul III frecvența fenomenelor aterosclerotice este de 65%, iar dintre pacienții tipului IV numai 22% prezintă asemenea manifestări.

b) *Datele anatomice* evidențiază faptul că aorta aterosclerotică este bogată în colesterol, iar compoziția în lipide a peretelui, cuprins de acest proces, este aproape identică cu aceea a sîngelui.

c) *În mod experimental*, ateroscleroza produsă la unele animale, prin alimentație foarte bogată în colesterol și hipercolesterolemie consecutivă, confirmă rolul acestuia în producerea leziunilor arteriale.

2. **Hipertensiunea arterială.** O serie de argumente susțin rolul favorizant al hipertensiunii arteriale în producerea aterosclerozei coronariene, cerebrale și periferice. Hipertensiunea arterială este prezentă în 25—50% din cazurile de infarct miocardic, iar dacă se consideră cardiopatia ischemică în totalitate, frecvența asocierii este și mai mare (50—74%). Studiile de la Framingham au arătat că incidența cardiopatiei ischemice crește paralel cu cifra tensiunii arteriale : ea este de 4 ori mai frecventă, cînd tensiunea sistolică depășește 160 mm Hg și de 6 ori cînd valorile sînt mai mari de 180 mm Hg.

Sistemul vascular de joasă presiune al circulației venoase nu este interesat în ateroscleroză ; nici chiar vena poartă nu prezintă asemenea manifestări, cu toată concentrația mare în lipide a sîngelui ei, decît în cazuri de hipertensiune portală severă.

Modul prin care hipertensiunea arterială acționează în aterogeneză nu este pe deplin elucidat. Se presupune că ea provoacă alterarea endoteliului, inducînd o filtrare exagerată de lipoproteine aterogene către peretele arterial ; de asemenea, hipertensiunea arterială produce modificări ale metabolismului și activității enzimatice parietale și exagerează alterarea structurilor elastice.

3. **Fumatul.** Ateroscleroza coronariană și, în special, infarctul miocardic prezintă o frecvență mai mare la fumători, în comparație cu nefumătorii. Este dovedit, de asemenea, rolul nociv al fumatului în arteriopatiile membrelor inferioare și în ateroscleroza cerebrală.

Mecanismele, prin care fumatul crește riscul vascular, sînt multiple. Principalul factor incriminat este *nicotina*, care determină o eliberare crescută de catecolamine ; aceste substanțe induc tahicardie și vasoconstricție periferică, cresc lipoliza și adezivitatea plachetară și, prin acestea, pericolul aterosclerozei.

Scanned with OKEN Scanner

Oxidul de carbon inhalat provoacă leziuni ale endoteliului vascular, care permit creşterea filtrării lipidelor către peretele arterial.

4. **Diabetul zaharat.** Această afecţiune conferă condiţii aterogene prin hiperlipoproteinemiile, cu care se asociază în 40—60% din cazuri, precum şi prin microangiopatia interesînd *vasa vasorum*, cu tulburări consecutive ale pereţilor arterelor mari. Se poate spune, astfel, că „microangiopatia pregăteşte patul macroangiopatiei".

5. **Hiperuricemiile.** Aproximativ 50—75% dintre aterosclerotici prezintă uricemii peste 7 mg %, iar manifestările aterosclerozei sînt de două ori mai frecvente la hiperuricemici. Asocierea gută + diabet zaharat + hiperlipoproteinemie constituie un trisindrom metabolic extrem de aterogen.

6. **Patoalimentaţia.** S-a dovedit că dieta hipercalorică, mai ales dacă este bogată în grăsimi animale şi în special în colesterol, determină hiperlipoproteinemie, care constituie releul de legătură între alimentaţie şi ateroscleroză. Consumul excesiv de glucide poate să inducă sau să agraveze hiperlipoproteinemii de tip II*b* şi IV şi, prin aceasta, joacă rol în aterogeneză.

Duritatea apei de băut joacă un foarte probabil rol în producerea aterosclerozei, fapt dovedit prin studii epidemiologice de către autorii anglosaxoni. Experimental, iepurii care primesc regim hipercolesterolemiant şi apă distilată dezvoltă mai rapid ateroscleroză, decît cei care ingeră acelaşi regim, la care se adaugă apă cu carbonat de calciu.

7. **Obezitatea.** Ateroscleroza este de 2—3 ori mai frecventă la obezi, faţă de normoponderali. O importanţă deosebită o au hipercolesterolemia, hipertensiunea arterială şi tulburările metabolismului glucidic, prezente frecvent în obezitate, mai ales în cea de tip android.

8. **Sedentarismul, profesia, personalitatea, modul de viaţă.** Sedentarismul predispune la ateroscleroză, iar activitatea fizică este un factor profilactic al acestei boli, mortalitatea prin cardiopatie ischemică scăzînd paralel cu gradul efortului fizic. Este posibil ca efortul moderat şi de durată să intervină prin scăderea în greutate cu reducerea consecutivă a colesterolemiei, precum şi prin dezvoltarea unei circulaţii coronariene de suplinire. Activitatea profesională cu expunere la stress şi descărcare de catecolamine predispun la ateroscleroză, prin efectele acestora din urmă. Viaţa modernă, agitată, mai ales la subiecţi ambiţioşi, crispaţi, rigizi, obsesivi, anxioşi, poate să contribuie la procesul aterosclerozei.

9. **Factorii genetici.** Ateroscleroza are un evident caracter familial, cardiopatia ischemică fiind cu 20—50% mai frecventă în familiile coronarienilor. Factorii genetici ar influenţa aterogeneza atît prin unele tulburări metabolice transmisibile, cum sînt hiperlipoproteinemia şi diabetul zaharat, cît şi prin afectarea capitalului arterial.

10. **Vîrsta şi sexul.** Manifestările aterosclerozei prezintă o frecvenţă mai mare după *vîrsta* de 40 de ani ; înaintarea în vîrstă induce progresiunea paralelă a acestor manifestări. Vîrsta înaintată intervine în aterogeneză, prn apariţia unor modificări, cum sînt : creşterea valorilor lipidelor, creşterea adezivităţii plachetare, scăderea puterii fibrinolitice a sîngelui etc.

Sexul joacă, de asemenea, un rol important, deoarece se ştie că femeia înainte de 40 de ani prezintă rareori fenomene de ateroscleroză. Menopauza sau castrarea, precum şi unele boli asociate, cum sînt hipertensiunea arte-

Scanned with OKEN Scanner

rială, diabetul zaharat, obezitatea și hiperlipoproteinemiile anulează această „imunitate" față de ateroscleroză.

11. **Asocierile factorilor de risc.** Frecvența, severitatea și precocitatea aterosclerozei sînt deosebite la persoanele care posedă mai mulți factori de risc. Studiul din Framingham a arătat că persoanele cu risc înalt, asociind hipertensiunea arterială și hipercolesterolemia, prezintă de cinci ori mai frecvent ateroscleroză coronariană, decît persoanele la care acești factori lipsesc. Există alte cercetări, care indică că asocierea a doi factori de risc crește frecvența aterosclerozei de 2,5 ori ; prezența concomitentă a 3 dintre aceștia crește riscul de 7,7 ori, iar dacă acționează împreună hipertensiunea arterială, fumatul, hipercolesterolemia și obezitatea, ateroscleroza este de 15,3 ori mai frecventă.

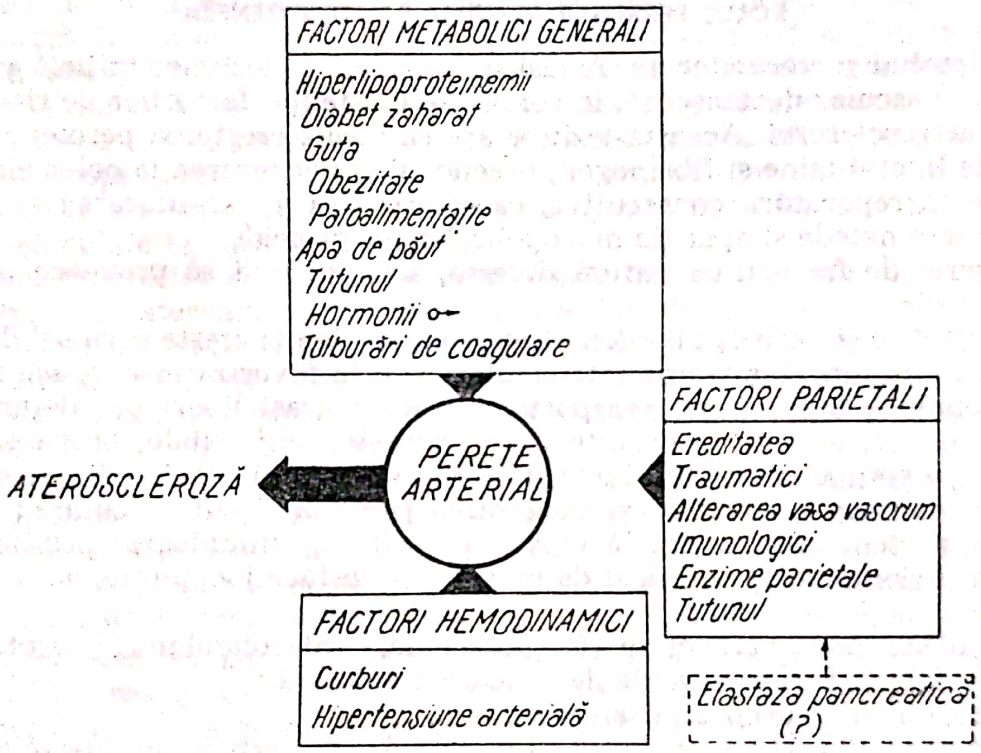


Fig. 43. — Patogenia aterosclerozei (după *Dallocchio* modificat).

PATOGENIA ATEROSCLEROZEI (fig. 43)

EVOLUȚIA HISTOPATOLOGICĂ A PLĂCII ATEROSCLEROTICE

Leziunea aterosclerotică evoluează în etape succesive, astfel că la nivelul peretelui arterial se constată plăci de vîrstă variabilă. Stadiul precoce se caracterizează prin edemul alipidic al intimei, bogat în mucopolizaharide acide. Apoi apare depozitul lipidic extracelular și intracelular, urmat de o reacție endotelială, proliferarea fibrelor conjunctive și fragmentarea limitantei elastice interne. Ulterior, se produce o proliferare a celulelor musculare netede și formarea de neocapilare sanguine, care îngroașe intima, inva-

dează media şi provoacă dislocarea ţesutului elastic. În sfîrşit, placa se poate calcifica, pot să apară hemoragii intraparietale, ulceraţii şi tromboze parietale.

Teoriile aterogenezei, care au fost formulate pînă în prezent, au pornit de la exagerarea importanţei unuia sau altuia dintre factorii, consideraţi *primum movens* în declanşarea acestui proces. Teoria degenerativă, trombogenică, cea bazată pe rolul primordial al agregării plachetare, precum şi ipoteza filtrării lipidice, au fost adaptate concepţiilor actuale privind ateroscleroza.

Achiziţiile ultimilor ani au dus la concluzia, conform căreia ateroscleroza este o afecţiune multifactorială, în producerea căreia peretele arterial, sediul leziunii de bază, joacă un rol deosebit de activ.

ROLUL PERETELUI ARTERIAL ÎN ATEROGENEZĂ

Endoteliul şi ateroscleroza. Astăzi se consideră că leziunea iniţială a endoteliului vascular declanşează, în condiţiile existenţei factorilor de risc, procesul aterosclerozei. Această leziune are ca efecte creşterea permeabilităţii faţă de lipoproteine şi fibrinogen, precum şi fragmentarea lamelor elastice, cu reacţii reparatorii consecutive, caracterizate prin proliferarea celulelor musculare netede şi apariţia mucopolizaharidelor acide.

O serie de factori, de natură diversă, sînt capabili să provoace leziuni endoteliale :

— lipidele şi derivaţii lipidici : hipercolesterolemia creşte permeabilitatea endoteliului, prin disjuncţia intercelulară şi prin favorizarea migrării transendoteliale a fagocitelor transportoare ; acizii graşi liberi pot determina, la rîndul lor, edemul şi dezintegrarea celulelor endoteliale, probabil prin afectarea pompei de sodiu, iar acizii biliari şi corpii cetonici în exces pot determina necroze celulare şi exagerarea permeabilităţii vasculare ;

— hipertensiunea arterială creşte pinocitoza, stimulează proliferarea microfilamentelor de actină şi de miozină şi desface joncţiunile endoteliale prin contracţie celulară ;

— substanţele vasoactive (angiotensina, catecolaminele, serotonina, histamina) pot fi responsabile de contracţia celulară ;

— turbulenţa curentului sanguin ;

— hipoxia (bioxidul de carbon şi monoxidul de carbon) are efecte nocive la fumători, prin deschiderea joncţiunilor intercelulare ;

— complexele antigen-anticorp distrug rapid endoteliul vascular, în mod asemănător cu cele petrecute în boala serului. La om, au putut fi evidenţiaţi anticorpi antielastină şi anticolagen, care pot fi incriminaţi în declanşarea aterosclerozei ;

— tulburarea microcirculaţiei (vasa vasorum), organică, ca în diabetul zaharat, sau funcţională, ca aceea determinată de substanţele vasoactive, determină zone ischemice la nivelul peretelui, îngroşarea intimei şi proliferarea celulelor musculare netede, producţia de colagen şi apariţia depozitelor lipidice. În acelaşi timp, tulburarea microcirculaţiei sanguine şi limfatice provoacă un obstacol greu de depăşit, în drenajul substanţelor filtrate din sînge sau a produselor de metabolism local, cu apariţia edemului parietal, una din etapele cele mai precoce ale aterosclerozei.

Scanned with OKEN Scanner

Celulele musculare netede și ateroscleroza. Aceste celule reprezintă cea mai mare parte a componentei celulare a leziunii, formează matricea conjunctivă extracelulară și acumulează lipide în interiorul lor. Injuria endotelială expune colagenul subiacent în fața curentului sanguin, cu aderarea locală a plachetelor și eliberarea constituenților acestora. Substanțele plachetare împreună cu lipidele filtrate reprezintă principalii excitanți ai celulelor musculare ale mediei, care vor migra către intimă, prin limitanta elastică internă și vor prolifera, în mod excesiv, contribuind la formarea țesutului de fibroză propriu ateromului.

Insudația (filtrarea) transparietală a constituenților fluxului sanguin este o realitate dovedită prin mijloace moderne de investigație. Imunofluorescența a arătat existența în peretele arterelor normale a proteinelor sanguine. În plăcile de aterom, această metodă a evidențiat prezența lipoproteinelor de joasă densitate, în concordanță topografică cu datele furnizate de colorațiile clasice pentru lipide. Fibrinogenul este evidențiat de asemenea în plăci, dar antigenele plachetare lipsesc la nivelul acestora, fiind prezente numai la suprafața endoteliului, care acoperă ateromul.

Utilizarea tehnicilor radioizotopice dovedesc marea afinitate a arterelor pentru lipoproteine, în comparație cu alte organe, iar studiul chimic al extractelor arteriale arată o asemănare frapantă între lipidele parietale și cele vehiculate în curentul sanguin.

Rolul proceselor de coagulare în ateroscleroză se limitează în special la progresiunea ateromului. Cu toate că s-a dovedit diminuarea fibrinolizei și creșterea adezivității plachetare, antigenele specifice lipsesc din aterom. În multe situații, endoteliul supraiacent se ulcerează, declanșînd procesul secundar al trombogenezei, cu înglobarea trombilor în placă și creșterea în volum a acesteia în etape succesive.

Posibilitatea regresiunii aterosclerozei. Încă din 1924, *Aschoff* a preconizat noțiunea de reversibilitate a aterosclerozei, pe baza scăderii frecvenței acesteia în perioada care a urmat primului război mondial, consecință a crizei alimentare consecutive. Studii experimentale și clinice efectuate în ultimii ani susțin această concepție.

Regresiunea componentei lipidice pare a fi mai ușor de obținut, mai ales în stadiile precoce ale procesului. Între factorii, care favorizează eliminarea colesterolului din aterom, sînt citați : HDL, dieta hipolipidică, hiperoxia și unele medicamente.

Concentrația crescută de HDL determină scăderea pool-ului global de colesterol ; clofibratul, crescînd HDL, poate acționa favorabil în tratamentul aterosclerozei.

Ateroscleroza provocată experimental, prin alimentație bogată în colesterol, regresează după abandonarea acesteia, paralel cu diminuarea colesterolemiei.

Bazat pe rolul agresiv al hipoxiei asupra endoteliului vascular, s-a încercat evidențierea acțiunii inverse a hiperoxigenării tisulare, realizată fie prin oxigenul inspirat, fie prin utilizarea unor substanțe, care cresc difuziunea capilară a oxigenului. Există studii experimentale, care arată că hiperoxia determină într-adevăr regresia componentei lipidice a ateromului.

Scanned with OKEN Scanner

Încercări de a reduce insudaţia lipidică parietală, prin utilizarea piridinolcarbamatului, au furnizat unele date încurajatoare.

Reducerea fibrozei şi componentei colagenice este controversată, aceste elemente fiind considerate ireversibile de către majoritatea autorilor.

În lumina celor expuse, este deosebit de important să susţinem concepţia regresiei aterosclerozei, pentru că din aceasta decurge atitudinea activă, care trebuie adoptată, în vederea combaterii factorilor de risc, în toate etapele evolutive ale procesului.

TRATAMENTUL ATEROSCLEROZEI

Tratamentul actual al aterosclerozei posedă suportul teoretic, care decurge din cunoştinţele etiopatogenice, succesul lui depinzînd în mare parte de valabilitatea acestora. Chiar dacă tentativele terapeutice nu sînt întotdeauna încununate de succes, există dovezi sigure că lupta împotriva factorilor de risc cunoscuţi determină în multe cazuri cel puţin reducerea frecvenţei complicaţiilor severe şi prelungeşte durata de viaţă.

Tratamentul de bază al aterosclerozei impune următoarele scopuri (tabelul XIX) :

1) lupta împotriva factorilor de risc ;

2) refacerea troficităţii peretelui vascular, prin administrarea de substanţe cu pretenţii de „protectoare vasculare" ;

3) prevenirea trombozelor ;

4) administrarea substanţelor vasodilatatoare.

Aceste deziderate se realizează cu ajutorul regimului alimentar şi al mijloacelor medicamentoase.

TABELUL XIX

Tratamentul de fond al aterosclerozei (Dallocchio, modificat)

A. *Lupta împotriva factorilor de risc*
1. Tulburările metabolice : hiperlipoproteinemii
diabet zaharat
hiperuricemii etc.
2. Hipertensiunea arterială
3. Obezitatea
4. Fumatul
5. Sedentarismul
6. Reducerea stress-ului

B. *Protectoare vasculare*
1. Ameliorarea tulburărilor microcirculaţiei
2. Trofice parietale
3. Sistemul elastază-antielastază

C. *Prevenirea trombozei*
1. Anticoagulante
2. Fibrino- şi trombolitice
3. Antiagregante plachetare

D. *Vasodilatatoare*

Scanned with OKEN Scanner

Măsură principală de tratament în ateroscleroză, urmărind reducerea hiperlipoproteinemiei, regimul alimentar se aseamănă cu cel expus la capitolul respectiv.

Trebuie să beneficieze de un regim alimentar antiaterogen următoarele categorii de pacienți :

— tineri cu hiperliporoteinemie, în special bărbați ;

— indivizi cu antecedente eredocolaterale încărcate cu manifestări aterosclerotice (cardiovasculare, cerebrale, periferice) ;

— persoane cu factori de risc (diabet zaharat, obezitate, hiperuricemiemie etc.) ;

— vîrstnici peste 55—60 de ani.

Principii de tratament dietetic :

a) *Aportul caloric* trebuie să fie adecvat stării de nutriție, profesiunii, vîrstei și sexului. Obținerea unei greutăți corporale, cît mai apropiată de greutatea ideală, se realizează prin scăderea aportului caloric și prin creșterea moderată a activității fizice la profesiunile cu profil sedentar. Utilizarea unor regimuri sever restrictive, pe perioade lungi de timp, precum și drogurile anorexigene, sînt contraindicate, mai ales în cazul aterosclerozei coronariene. Se recomandă un aport alimentar mai mic cu 800—900 de calorii, decît necesarul caloric al individului, în funcție de greutatea corporală și de profesiunea exercitată.

Regimul alimentar corect trebuie respectat pentru o perioadă indefinită, astfel încît să nu se producă o nouă creștere în greutate, uneori chiar mai mare decît greutatea inițială a obezului.

b) Modificările calitative ale dietei constau în *reducerea consumului de lipide*, în general, și de lipide saturate, în special (dintre care colesterolul necesită o atenție principală), limitarea aportului de glucide concentrate și de alcool.

Lipidele nu trebuie să reprezinte mai mult de 20—30 % din rația calorică. Dintre acestea, lipidele saturate se indică în proporție de 10 %, iar cele nesaturate 20 % (polinesaturate din ulei de floarea soarelui, de porumb, de soia și mononesaturate din ulei de măsline și de arahide). Colesterolul alimentar, ca și în cazul hiperlipoproteinemiilor, nu trebuie să depășească 300 mg/zi. Se reduce consumul de lapte integral, unt, brînzeturi grase, creme, gălbenuș de ou ; în schimb, se indică lapte degresat și brînza obținută din acesta. În privința unor margarine vegetale, este necesară prudență, deoarece se știe că unele conțin cantități crescute de grăsimi saturate. O margarină acceptabilă trebuie să fie săracă în grăsimi saturate (mai puțin de 20 %), să nu conțină sare și colesterol ; margarinele care nu rămîn de consistență moale la frig trebuie evitate.

Glucidele sînt permise în proporție de 40 % din necesarul caloric, iar din punct de vedere calitativ, ele trebuie obținute din cereale, legume, zarzavaturi, amilacee și fructe, deoarece monozaharidele și dizaharidele în exces, pot induce hipertrigliceridemii.

Alcoolul favorizează apariția obezității și a hiperlipoproteinemiilor și, prin aceasta, consumul lui se limitează sau se exclude.

Scanned with OKEN Scanner

LUPTA IMPOTRIVA FACTORILOR DE RISC

a) *Tratamentul hiperlipoproteinemiilor* a fost expus pe larg la capitolul respectiv. Dar oare efectul hipolipemiant al substanţelor medicamentoase, utilizate în acest scop, este sinonim cu efectul antiaterosclerotic? În această privinţă, opiniile diverg. O serie de aprecieri au arătat că drogurile hipolipemiante determină scăderea numărului de recidive ale infarctului miocardic şi moartea subită. O asemenea acţiune a fost evidenţiată pentru *clofibrat*, de către unele echipe de cercetare (Newcastle). În schimb, prin utilizarea unor metode mai riguroase, în ceea ce priveşte selecţionarea loturilor şi investigaţiile efectuate, inclusiv coronarografia, *Coronary Drug Project*, *Cohn* şi *Gillam* neagă orice corelaţie între terapia cu clofibrat şi leziunile coronariene. Concluziile acestor autori pot fi, de asemenea, criticate, deoarece toţi pacienţii prezentaseră deja un infarct miocardic înainte de începerea tratamentului, fiind vorba deci de leziuni aterosclerotice avansate. De fapt, numai tentativele de tratament precoce ale aterosclerozei, în fază încă neobstructivă, ar putea arăta cu siguranţă dacă scăderea valorilor lipidelor plasmatice de către clofibrat duce sau nu la regresia bolii.

Discuţia referitoare la clofibrat este valabilă pentru întreaga medicaţie hipolipemiantă şi majoritatea datelor menţin în continuare optimismul, în privinţa regresiei aterosclerozei, prin reducerea colesterolemiei în special.

b) *Echilibrarea diabetului zaharat* este imperios necesară, prin regim alimentar adecvat şi medicaţie antidiabetică, urmărindu-se evitarea sau întîrzierea apariţiei microangiopatiei diabetice, care interesează *vasa vasorum*, precum şi combaterea hiperlipoproteinemiei, asociată frecvent diabetului.

c) *Combaterea hiperuricemiei* se poate efectua prin regimul alimentar şi mijloacele medicamentoase expuse la capitolul despre gută.

d) *Tratamentul hipertensiunii arteriale* trebuie efectuat în mod constant, urmărindu-se normalizarea tensiunii arteriale pe perioade indefinite de timp. Asocierea unui regim hiposodat, cu diureticele şi hipotensoarele cunoscute, permite în majoritatea cazurilor obţinerea unui asemenea rezultat. Totuşi, la aterosclerotic în vîrstă, cu hipertensiune arterială, terapia trebuie să fie mai moderată, evitîndu-se regimul marcat hiposodat, diureticele şi hipotensoarele puternice, astfel încît cifrele tensionale să nu scadă sub 170/100 mm Hg, în vederea prevenirii trombozelor arteriale.

e) *Combaterea obezităţii* se realizează prin regimul alimentar restrictiv, creşterea activităţii fizice şi medicaţia anorexigenă, după modelele ilustrate de capitolul respectiv.

f) *Interzicerea fumatului* trebuie să fie absolută şi definitivă ; în această privinţă, mai este mult de făcut.

g) *Combaterea sedentarismului* se realizează prin activităţi fizice moderate, ca mersul pe jos sau pe bicicletă, cultură fizică medicală, durata zilnică a acestora fiind apreciată în funcţie de răsunetul clinic al complicaţiilor aterosclerotice.

Scanned with OKEN Scanner

h) *Reducerea stress-ului vieţii* moderne : viaţa agitată, trepidantă, conducerea automobilului, telefonul, explozia informaţională şi criza de timp, decurgînd din aceasta, televizorul, poluarea mediului înconjurător etc. Aceşti factori sînt dificil de combătut la planul lumii întregi ; aducerea omului modern la un ritm de viaţă lent, în mijlocul naturii, este practic imposibilă în marile concentrări urbane existente şi în tendinţa continuă de urbanizare şi industrializare.

MEDICAŢIA PROTECTOARE VASCULARĂ

Acest tip de medicaţie a făcut epocă în deceniile trecute, utilizarea ei largă avînd ca scop întărirea peretelui vascular şi protecţia împotriva factorilor agresivi ai procesului aterogenetic. În ultimii ani, importanţa protectoarelor vasculare a diminuat mult, deoarece ele nu au răsplătit speranţele cu care au fost acreditate.

Scopul propus este considerat prea important şi astăzi, pentru ca cercetările să nu continue, dar este cert că nici substanţele utilizate în ultimii ani nu posedă calităţi ideale.

Modalităţile, prin care protectoarele vasculare îşi exercită acţiunile lor, au rămas în mare parte obscure. Totuşi, astăzi se utilizează medicamente, care acţionează în trei direcţii principale :

— ameliorarea tulburărilor microcirculaţiei parietale ;
— acţiune trofică parietală ;
— activarea unor sisteme enzimatice.

Substanţe care ameliorează microcirculaţia parietală

Ameliorarea tulburărilor funcţionale şi organice ale microcirculaţiei, cu diminuarea consecutivă a edemului intimei, stadiul precoce al leziunii aterosclerotice, şi cu creşterea rezistenţei *vasa vasorum*, este realizată de către piridinol carbamat, vitamina C, bioflavonoide şi antiagregante plachetare.

Piridinol carbamatul este o substanţă dotată cu proprietăţi antibradikininice, care inhibă edemul intimei arteriale, produs de diverse agresiuni aterogene şi prin aceasta are o acţiune indirectă asupra plachetelor circulante. Piridinol carbamatul, deşi nu pare să aibă acţiune vasodilatatoare şi nu scade nivelul colesterolului şi trigliceridelor sanguine, are un efect curativ şi profilactic asupra leziunilor ateromatoase ale iepurelui supus unui regim hipercolesterolemiant, prin reducerea insudaţiei lipidice, fiind utilizat cu bune rezultate şi la om. Cu toate că *in vitro* nu are efect net inhibitor asupra agregării şi adezivităţii plachetare, *in vivo*, la pacienţii cu arteriopatii ale membrelor inferioare şi retinopatie diabetică, piridinol carbamatul a normalizat funcţiile plachetare. Prin aceasta, se speră la prevenirea trombozelor în teritoriul circulaţiei peretelui arterial afectat.

Posologie. Doza medie utilizată este de 1,5 g/zi, administrată pe cale orală.

Scanned with OKEN Scanner

Acidul ascorbic (*Vitamină C*). Pe lîngă acţiunea hipocolesterolemiantă, utilizarea vitaminei C în ateroscleroză se bazează pe diminuarea rezistenţei capilare în avitaminozele C. Presupusa acţiune a vitaminei C de tonifiere a substanţei interendoteliale de la nivelul endarterei vaselor mari şi *vasa vasorum* este puţin probabilă, deoarece nu există asemănare între fragilitatea capilară şi ceea ce se petrece în ateroscleroză.

Posologie. Se administrează pe cale orală, în doze zilnice de 400—1 000 mg.

Produsul fabricat în ţară (*Vitamină C*) * este prezentat sub formă de comprimate de 50 şi de 200 mg, comprimate efervescente de 500 mg şi fiole, conţinînd soluţie injectabilă 10%.

Bioflavonoidele. Aceste substanţe ar acţiona prin protejarea fibrelor elastice, datorită efectului antielastazic şi antihialuronidazic, opunîndu-se astfel depolimerizării mucopolizaharidelor. Bioflavonoidele cresc, de asemenea, rezistenţa capilarelor, a arteriolelor şi a venulelor şi prin aceasta pot tonifica *vasa vasorum.*

Posologie. Preparatul fabricat în ţara noastră *(Tarosin)* * este prezentat sub formă de comprimate, care conţin 20 mg rutin şi 50 mg acid ascorbic. Doza zilnică este cuprinsă între 3—6 comprimate.

Substanţele antiagregante plachetare. Acestea vor fi expuse ulterior, amintind aici numai că acţiunea lor asupra peretelui vascular se datoreşte evitării formării microtrombilor plachetari şi leziunilor endoteliale consecutive.

Substanţe cu acţiune trofică parietală

Acţiunea trofică parietală prin mecanisme care nu interesează microcirculaţia, este exercitată de către piridoxină, vitamina E, adenozintrifosfat şi preparate iodate.

Piridoxina (*Vitamină B_6*) *. Pe lîngă acţiunea hipolipemiantă, piridoxina se opune acumulării mucopolizaharidelor în peretele arterial şi accelerează fibrinoliza. În ateroscleroză, se poate indica administrarea orală, în doză de 500—1 000 mg/zi.

Piridoxina fabricată în ţara noastră (*Vitamina B_6*) * este prezentată sub formă de comprimate a 250 mg şi sub formă de fiole, cu soluţie apoasă injectabilă, conţinînd 250 mg/fiolă.

Tocoferolul (*Vitamină E*) *. Efectul în ateroscleroză al tocoferolului este foarte controversat. Experimental, vitamina E singură sau în asociere cu vitamina A favorizează dispariţia depozitelor lipidice din aortă şi coronare. În acelaşi timp, creşte activitatea fibrinolitică a sîngelui.

Produsul fabricat în ţara noastră (*Vitamina E*) * se prezintă sub formă de fiole de 10, de 30 şi de 300 mg tocoferol acetat, sub formă de drajeuri de 30 mg şi sub formă de capsule de 30 şi de 100 mg. Dozele zilnice uzuale sînt cuprinse între 50—200 mg, tratamentul fiind de lungă durată.

---

* Producător : I.M.B. (R. S. România, Bucureşti).

Scanned with OKEN Scanner

Adenozintrifosfatul monosodic (*Fosfobion*) * acţionează în ateroscleroză prin refacerea capitalului, presupus scăzut de ATP în peretele arterial. Produsul fabricat în ţara noastră (*Fosfobion*) * este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă 1% (10 mg/fiolă), care se administrează intramuscular în cure repetate de 15—30 fiole.

Preparatele iodate acţionează prin stimularea catabolismului colesterolului şi activarea circulaţiei generale. Efecte bune ale medicaţiei iodate au fost obţinute în aortita aterosclerotică şi aortalgii toracice şi abdominale.

Preparatele iodate fabricate în ţara noastră (*Iozinol* *, *Odinart* *, *Soiodin* *) se prezintă primul (*Iozinol*) sub formă de soluţie conţinînd piperazină, iod şi iodură de potasiu, pentru uz intern (10—20 picături/zi) şi în fiole injectabile intramuscular, iar al doilea (*Odinart*) sub formă de soluţie apoasă injectabilă intramuscular conţinînd iodură de sodiu, hiposulfit de magneziu, clorhidrat de procaină ; al treilea (*Soiodin*), sub formă de soluţie apoasă injectabilă intramuscular, conţinînd iodură de sodiu.

Medicaţia iodată trebuie testată în vederea evidenţierii unor eventuale fenomene de iodism, ca erupţii cutanate şi congestie rinofaringiană. Este contraindicată în tuberculoza pulmonară şi hipertiroidism.

Activarea unor sisteme enzimatice

Sistemul *elastază-antielastază* are rol important în sinteza elastinei peretelui vascular. Acest sistem este activat de un preparat comercializat în Franţa (Protélipan), care conţine factori esenţiali ai reglării lipoprotidice de origine pancreatică, cu excepţia insulinei şi glucagonului ; este prezentat sub formă de fiole şi drajeuri şi se administrează după următoarea schemă :

— curativ, 2 fiole/zi, intramuscular timp de 20 de zile, apoi 1 fiolă/zi, încă 10 zile ; se continuă pe cale orală, 6—9 drajeuri/zi, timp de 2 luni, după care se continuă în cure de 20 de zile pe lună ;

— profilactic, 3—6 drajeuri/zi, timp de 20 de zile pe lună.

Valoarea acestui preparat (Protélipan) este controversată, promotorii săi susţinînd că trebuie să constituie terapia de bază a aterosclerozei, în timp ce alţi autori nu-i recunosc asemenea virtuţi.

PREVENIREA TROMBOZELOR

Tratamentul anticoagulant

Heparina (*Heparină*) ** blochează rapid procesul coagulării, prin inhibiţia tromboplastinoformării şi trombinoformării (fig. 44).

Indicaţii. În ateroscleroză, heparina se administrează ca anticoagulant, în prezenţa trombozelor arteriale acute (infarct miocardic, obstrucţii arteriale periferice).

---

* Producător : I.M.B. (R. S. România, Bucureşti).
** Producător : BIOFARM (R. S. România, Bucureşti).

Scanned with OKEN Scanner

Posologie și mod de administrare. Heparina fabricată în țara noastră (*Heparină*) * este prezentată sub formă de soluție apoasă injectabilă de heparină sodică, în fiole conținînd 5 000 U.I.

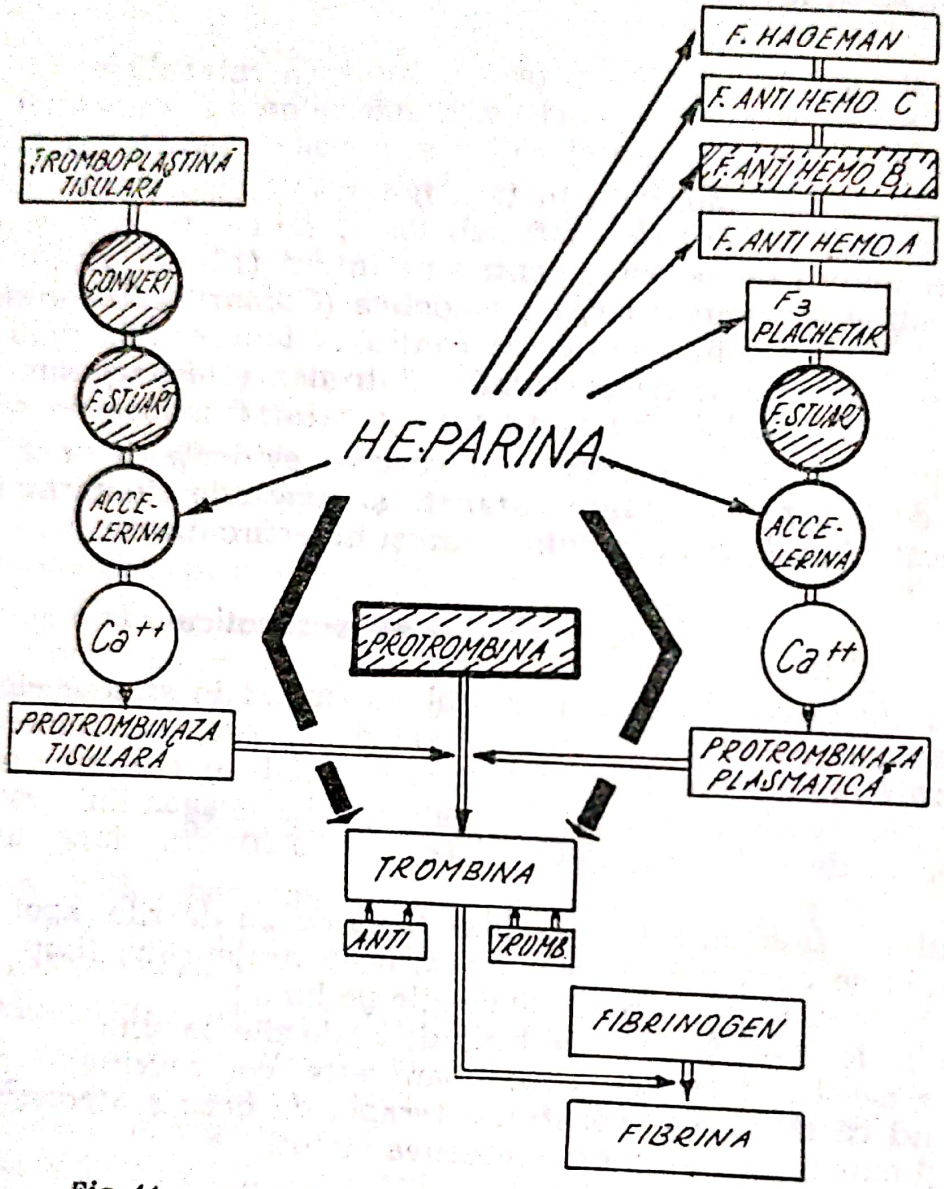


Fig. 44. — Modul de acțiune al heparinei (după *Raby*).

Heparina se administrează în doză inițială de 10 000 U.I. (100 mg), doza zilnică de 30 000—40 000 U.I. (300—400 mg), fiind fracționată la interval de 4 ore. Durata unui tratament anticoagulant este de 2—10 zile, dar heparina poate fi administrată de la început în asociere cu anticoagulante orale, sistîndu-se terapia în momentul instalării efectului medicației orale. Controlul heparinoterapiei, în vederea evitării accidentelor hemoragice, se face cu ajutorul timpului de coagulare, a cărui dublare față de normal indică eficiența tratamentului.

* Producător : BIOFARM (R. S. România, București).

În afara efectelor anticoagulante, heparina mai prezintă acțiuni hipolipemiante și antiinflamatorii, interferînd și prin aceștia cu fenomenul aterogenezei.

Antivitaminele K (*Trombostop* *, Syncumar). Efectul anticoagulant al acestor medicamente se instalează după 24—72 de ore de la începerea tratamentului, prin inhibiția sintezei și scăderea concentrației protrombinei circulante și a factorilor VII și X (fig. 45). Cu condiția să mențină o

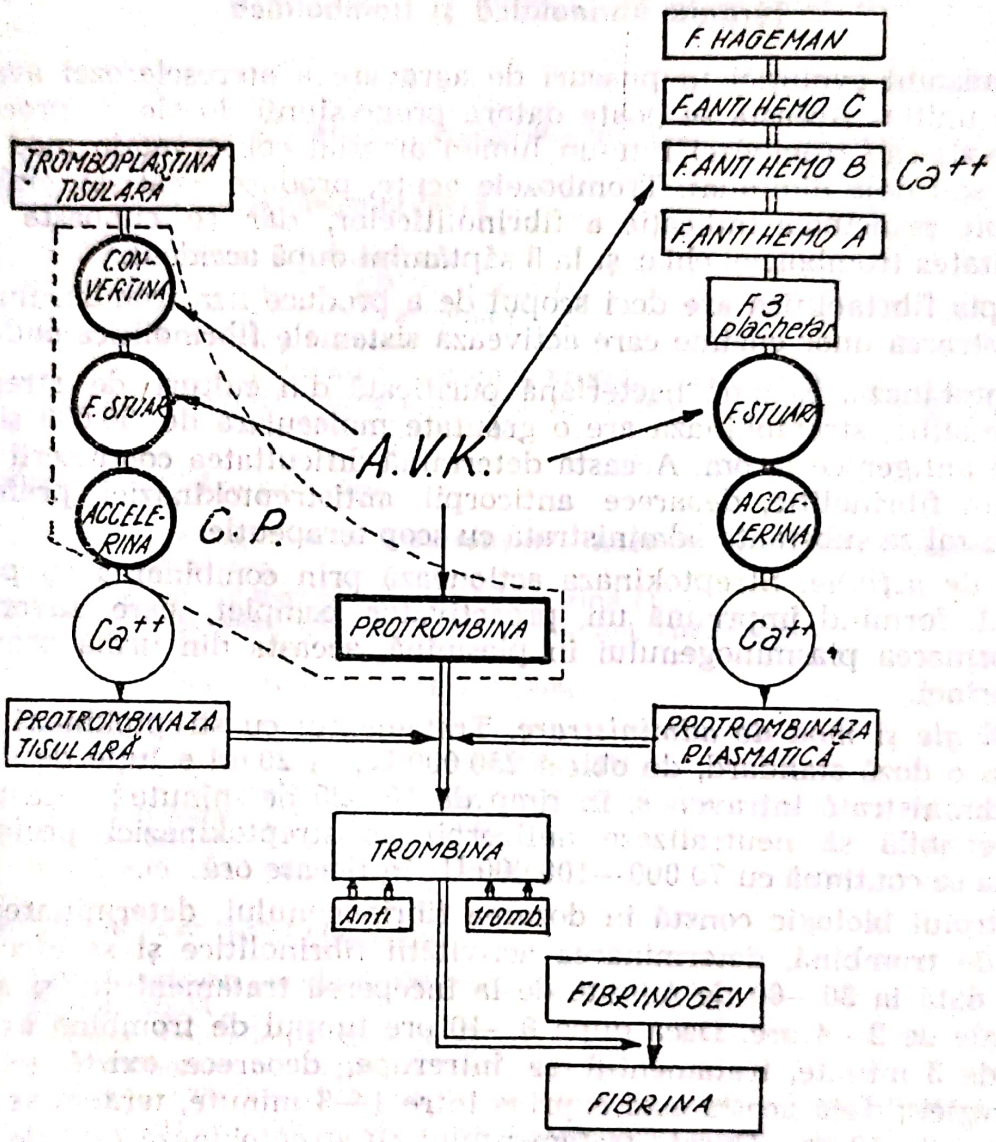


Fig. 45. — Modul de acțiune al antivitaminelor K (după *Raby*).

hipocoagulabilitate eficace, cu un indice de protrombină de 20—30%, pe perioade lungi de timp, antivitaminele K ameliorează prognosticul aterosclerozei și previn trombozele ocluzive.

Posologie și mod de administrare. Preparatul de acenocumarol fabricat în țara noastră (*Trombostop*) * este prezentat sub formă de comprimate

* Producător : TERAPIA (R. S. România, Cluj-Napoca).

Scanned with OKEN Scanner

de 2 mg. Se administrează inițial în doză unică de 8—12 mg (seara) ; dozele ulterioare sînt în funcție de indicele de protrombină, doza de întreținere fiind de 2—4 mg/zi.

Riscul hemoragiilor severe este deosebit de mare, dacă nu se execută o supraveghere biologică riguroasă, indicele de protrombină fiind necesar zilnic sau la două zile în spital și la 7—15 zile în ambulator.

Terapia fibrinolitică și trombolitică

Mecanismul evoluției în puseuri de agravare a aterosclerozei avansate nu este unitar. Aceasta se poate datora progresiunii locale a procesului propriu-zis sau trombozei într-un lumen arterial conservat în mod satisfăcător sau deja diminuat. Trombozele acute, produse local sau embolice, constituie principala indicație a fibrinoliticelor, dar se cunoaște astăzi posibilitatea trombolizei chiar și la 8 săptămîni după accident.

Terapia fibrinolitică are deci scopul de a produce liza trombusului prin administrarea unor enzime care activează sistemele fibrinolitice endogene.

Streptokinaza. Enzimă bacteriană purificată din culturi de streptococ betahemolitic, streptokinaza are o greutate moleculară de 50 000 și proprietăți antigenice la om. Aceasta determină dificultatea conducerii tratamentului fibrinolitic, deoarece anticorpii antistreptokinazici preformați pot neutraliza substanța administrată cu scop terapeutic.

Mod de acțiune. Streptokinaza acționează prin combinarea cu plasminogenul, formînd împreună un proactivator complet, care favorizează transformarea plasminogenului în plasmină, aceasta din urmă provocînd liza fibrinei.

Posologie și mod de administrare. Tratamentul cu streptokinază se începe cu o doză standard, de obicei 250 000 U., în 20 ml soluție de glucoză 5%, administrată intravenos, în timp de 10—20 de minute ; aceasta este doza capabilă să neutralizeze anticorpii antistreptokinazici preformați. Terapia se continuă cu 70 000—100 000 U., în fiecare oră.

Controlul biologic constă în dozarea fibrinogenului, determinarea timpului de trombină, determinarea activității fibrinolitice și se efectuează prima dată la 30—60 de minute de la începerea tratamentului și apoi la intervale de 2—4 ore. Dacă după 8—10 ore timpul de trombină este mai mare de 3 minute, tratamentul se întrerupe, deoarece există pericolul hemoragiei ; dacă acesta este cuprins între 1—3 minute, terapia se continuă încă 8—10 ore. Durata tratamentului cu streptokinază este de maximum 2—3 zile și se continuă cu tratamentul anticoagulant.

Reacții adverse. Streptokinaza poate fi responsabilă de fenomene secundare severe : șoc anafilactic, reacții febrile, embolii, hemoragii și moarte în 1—2% din cazuri. Acidul acetilsalicilic, fenilbutazona, diazepamul, dextranul etc., potențează efectul terapiei fibrinolitice.

Urokinaza. Această enzimă are o activitate fibrinolitică mai redusă decît streptokinaza, este mai scumpă, dar nu este antigenică, și este lipsită de toxicitate.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţe antiagregante plachetare (tabelul XX)

Din 1962, cînd *Born* a pus la punct o metodă fotometrică, care permite determinarea cantitativă *in vitro* a fenomenului agregării plachetare, ofensiva antiagregantelor a luat o amploare considerabilă, care nu îşi are egal decît în ignoranţa, care domină mecanismele şi semnificaţia agregării plachetare *in vivo* şi în contrastul dintre sărăcia datelor obiective, privind eficacitatea acestor droguri în patologia umană, şi amploarea difuziunii lor.

TABELUL XX

Inhibitorii agregării plachetare (după Bousser M. G.)

I. *Inhibitori generali ai agregării primare*

1. Acţionînd asupra cofactorilor :
   a) chelatori de calciu : EDTA, oxalat etc. ;
   b) inhibitori competitivi : arcaina etc. ;
2. Acţionînd asupra plachetelor :
   a) modificarea membranei : cocaină, procaină, antihistaminice ;
   b) creşterea cAMP ; prostaglandina E, cofeină, teofilină, piridamol şi alţi derivaţi piridino-pirimidinici etc.

II. *Inhibitori specifici ai eliberării*

1. Antiinflamatoare : acid acetilsalicilic, indometacina, sulfinpirazona, hidroxichlorochina etc.
2. Stabilizatori de membrană : clorpromazina etc.
3. Acţionînd pe sistemul contractil : colchicina, vincristina

III. *Antagonişti selectivi ai unor agenţi agreganţi*

1. Anti-ADP :
   a) analogi structurali : adenozin-AMP, ATP ;
   b) enzime ale catabolismului : adenilatkinaza etc.
2. Antiadrenalină : alfa- şi betablocante
3. Antiserotoninice : Methysergid, LSD-25
4. Antitrombinice : heparina, hirudina

IV. *Inhibitori ai adezivităţii plachetare*

1. Faţă de colagen : acid acetilsalicilic, sulfinpirazona
2. Faţă de sticlă :
   — Macromolecule (Dextran, PVP).
   — Anticoagulante : heparina, dicumarinice
   — Agenţi care modifică membrana : cocaina, procaina, stabilizatori, androgenii, fenformina, clofibrat, IMAO, piridinol carbamatul.

Rolul principal al plachetelor este de a interveni în stadiile iniţiale ale trombogenezei arteriale, aderînd la ţesutul subendotelial şi eliberînd o parte din conţinutul lor (fenomenul de „release"). Ulterior, plachetele se agregă, pentru formarea unui trombus plachetar, care va fi rapid stabilizat de către fibrina formată din fibrinogen, sub acţiunea trombinei. Ţinînd seama de efectele patogene ale agregării plachetare, s-a născut speranţa de a putea evidenţia *in vitro* starea de hiperagregabilitate, care să constituie un argument, în favoarea utilizării substanţelor antiagregante. Şi,

Scanned with OKEN Scanner

într-adevăr, în multe situaţii trombogene, starea de hiperagregabilitate a putut fi dovedită ; deoarece există tromboze cu agregare plachetară normală, o curbă a investigaţiilor de tip normal nu exclude utilizarea antiagregantelor.

Agregatele plachetare nu evoluează întotdeauna către constituirea unui trombus, putînd avea şi rol patogen propriu, ca de exemplu încorporarea în peretele arterial şi creşterea în volum a plăcilor aterosclerotice ; de aici, decurge utilizarea preventivă şi curativă a substanţelor antiagregante în ateroscleroză.

O multitudine de substanţe inhibă agregarea plachetelor *in vitro*, mai puţine fac acest lucru *in vivo*, iar cele care se utilizează mai frecvent în terapie sînt doar cîteva.

Dipiridamolul (*Persantin*, Curantyl). Studiile experimentale şi clinice au confirmat efectele inhibitoare ale drogului asupra agregării şi adezivităţii plachetare, acţionînd probabil prin creşterea cAMP intraplachetar.

Posologie şi mod de administrare. Produsul fabricat în ţara noastră (*Persantin*) * este prezentat sub formă de drajeuri de 25 mg şi de 75 mg şi de fiole de 10 mg. Doza necesară ca antiagregant este mai mare decît cea utilizată ca vasodilatator coronarian, putînd ajunge la 400 mg/zi ; dacă se asociază cu acidul acetilsalicilic (*Acid acetilsalicilic*, Aspirin), dozele se reduc la 150—200 mg/zi.

Reacţii adverse. Toleranţa produsului este în general bună, reacţiile adverse fiind tranzitorii şi de mică intensitate. Se pot observa : intoleranţă digestivă, cefalee, ameţeli, fenomene cutanate, astenie. Injectarea rapidă intravenoasă poate determina scăderea tensiunii arteriale, mai ales la hipertensivi.

Acidul acetilsalicilic (*Acid acetilsalicilic* **, Aspirin) acţionează probabil prin inhibarea fenomenului de „release", determinat de blocarea ciclooxigenazei, enzimă care intervine în formarea tromboxanului A2, responsabil de eliberarea factorilor plachetari. Fiind antiinflamator, acidul acetilsalicilic reduce şi formarea de colagen care, după cum se ştie, induce agregarea plachetară şi are rol în accentuarea componentei fibroase a plăcii de aterom.

Posologie şi mod de administrare. Produsul fabricat în ţara noastră (*Acid acetilsalicilic*) ** este prezentat sub formă de comprimate de 0,5 g. Ca antiagregant, se administrează în doză de 1—2 g/zi.

Reacţii adverse. În general bine suportat, acidul acetilsalicilic poate determina fenomene secundare digestive variate, dintre care cele mai grave sînt ulcerul şi hemoragiile digestive.

Indometacina (*Indometacin* **, Indocid) are o acţiune identică cu cea a acidului acetilsalicilic.

Posologie şi mod de administrare. Produsul fabricat în ţara noastră (*Indometacin*) ** este prezentat sub formă de capsule de 25 mg. Se admi-

---

* Producător : I.M.B. (R. S. România, Bucureşti), în cooperare cu BOEHRINGER-Ingelheim (R. F. Germania).

** Producător : I.M.B. (R. S. România, Bucureşti).

Scanned with OKEN Scanner

nistrează în doză de 50—150 mg/zi, în timpul meselor, pentru evitarea fenomenelor digestive.

Sulfinpirazona (Anturan) este o substanţă uricozurică şi antiinflamatoare, disponibilă sub formă de comprimate de 100 mg. În doză de 600—800 mg, sulfinpirazona nu alungeşte timpul de sîngerare şi inhibă doar puţin eliberarea factorilor plachetari, dar posedă proprietatea de a creşte, prin mecanism necunoscut, durata de viaţă a plachetelor. Tratamentul cu sulfinpirazonă a prelungit supravieţuirea ateroscleroticilor diminuînd frecvenţa accidentelor vasculare cerebrale.

Hidroxiclorochina (*Hidroxiclorochin* *, Plaquenil) este un antimalaric de sinteză. Hidroxiclorochina inhibă fenomenul de „release" plachetar. Produsul fabricat în ţara noastră (*Hidroxiclorochin*) * este prezentat sub formă de comprimate de 200 mg. Se administrează în doză medie de 600 mg/zi, la început, ulterior în doză de 200—400 mg/zi.

Clofibratul (*Clofibrat*, Atromid S) a fost prezentat la tratamentul hiperlipoproteinemiilor.

MEDICAŢIA VASODILATATOARE

Deşi depăşeşte cadrul propriu-zis al tratamentului aterosclerozei, medicaţia vasodilatatoare merită o succintă expunere, determinată în special de larga ei utilizare în tratamentul tulburărilor coronariene, vasculare cerebrale şi vasculare de la nivelul membrelor inferioare.

În lumina experienţei acumulate, vasodilatatoarele au constituit o deziluzie şi un eşec aproape total în tratamentul manifestărilor aterosclerozei, în general, deoarece aceste substanţe acţionează numai asupra unor vase intacte, singurele capabile de dilatare. În schimb, teritoriile aterosclerotice ischemice, care trebuie de fapt influenţate, rămîn inerte la acţiunea vasodilatatoare ; în plus, vasodilataţia teritoriilor sănătoase poate determina agravarea ischemiei zonelor cuprinse de ateroscleroză, depăşind capacitatea de compensare a circulaţiei colaterale, ea însăşi favorizată, în oarecare măsură, de către vasodilatatoare.

După modul lor de acţiune, aceste substanţe se clasifică astfel :

a) substanţe *simpatolitice* :
— complexul ergotoxinic (Hydergine, Redergin, Dh-Ergotoxin) ;
— blocanţii alfaadrenergici (dibenzilina, fentolamina) ;
— stimulatorii betaadrenergici (izoproterenol, alupent, izuprel) ;

b) substanţe *miovasculorelaxante*, care acţionează direct asupra peretelui vascular :
— tolazolina (*Tolazolin*) ;
— bametanul (Butedrin, Vasculat) ;
— derivaţii acidului nicotinic etc.

Mai frecvent utilizaţi sînt derivaţii acidului nicotinic expuşi la capitolul hiperlipoproteinemiilor, complexul ergotoxinic (Hydergine), tolazolina şi bametanul.

---

* Producător : I.M.B. (R. S. România, Bucureşti).

Complexul ergotoxinic (Hydergine, Redergin, Dh-Ergotoxin). Preparatul este un amestec în părţi egale de alcaloizi din secara cornută (dihidroergocornină, dihidroergocriptină şi dihidroergocristină) şi posedă acţiune vasodilatatoare prin mecanism central şi prin alfablocaj.

Posologie şi mod de administrare. Se prezintă sub formă de soluţie 1‰ şi fiole de 1 ml, conţinînd 0,30 mg amestec. Soluţia se administrează postprandial în doze progresive : de la 3×10 picături, pînă la 3×40 picături/zi. Fiolele se injectează intramuscular, subcutanat sau chiar intraarterial în gangrene.

Reacţii adverse : greţuri, vărsături, congestia mucoasei nazale, hipotensiune ortostatică etc.

Tolazolina (*Tolazolin* *, Priscol, Divascol, Tolazoline). Clorhidratul de 2-benzil-2-imidazolină are în special acţiune directă asupra arteriolelor şi capilarelor.

Posologie. Produsul fabricat în ţara noastră (*Tolazolin*) * este prezentat sub formă de comprimate cu 25 mg şi fiole de 1 ml în soluţie apoasă 1% (10 mg/fiolă). Se administrează pe cale orală 3—4 comprimate/zi, în doze progresive, sau 1—3 fiole/zi, intramuscular sau subcutanat sau intraarterial.

Bametanul (Butedrin, Vasculat) acţionează la fel ca tolazolina.

Posologie. Preparatul este un sulfat de oxifeniloxibutilaminometan, disponibil sub formă de comprimate de 25 mg şi fiole de 1 ml cu 50 mg substanţă activă. Se administrează 1—2 comprimate/zi sau 1 fiolă intramuscular, cu posibilitatea repetării la interval de 3 ore, în cazuri de tulburări circulatorii grave, cu tendinţă la necroze.

*

Din expunerea arsenalului terapeutic al aterosclerozei, reiese că această afecţiune de etiologie plurifactorială şi extrem de severă prin complicaţiile ei posedă un tratament cu şanse modeste de reuşită. Cu toate acestea, hipolipemiantele, anticoagulantele şi antiagregantele plachetare, alături de troficele vasculare şi vasodilatatoare trebuie utilizate în mod judicios, evitînd polipragmazia, pe perioade lungi de timp şi în asociere cu celelalte mijloace de combatere a aterosclerozei. Se poate obţine astfel prelungirea duratei de viaţă, în condiţii apropiate de normal şi scăderea frecvenţei accidentelor acute, responsabile de deces.

BIBLIOGRAFIE

1. **Bousser M. G.** — L'offensive des antiaggrégants plaquettaires, Rev. Prat. (Paris), 1976, 26, 59, 4265.
2. **Cohn K., Sakai F. J., Langston M. F.** — Effect of clofibrate on progression of coronary disease. A prospective angiographic study in man, Amer. Heart J., 1975, 89, 591.
3. **Constantinides P.** — Importance of the endotelium and blood platelets in the pathogenesis of atherosclerosis, Triangle, 1976, 15, 2—3, 53.

* Producător : TERAPIA (R. S. România, Cluj-Napoca).

Scanned with OKEN Scanner

4. Coronary Drug Project Group — J. Amer. Med. Ass., 1975, 231, 360.
5. **Dallocchio M., Clémenty J., Boisseau M. R., Crockett R., Bricaud H.** — L'athérosclérose. Principaux aspects cliniques et pathogéniques ; traitement de fond, Bordeaux méd., 1974, 2, 85.
6. **Djovakovic-Prost R. J., Lecrubier Ch., Doumenc J., Samama M.** — Étude critique de l'éffet in vitro et in vivo du carbamate de pyridinol sur l'adhésivité et l'aggrégation plaquettaire, Thérapie, 1975, 30, 429.
7. **Fiessinger J. N., Aiach M., Vayssairat M.** — Aspects actuels du traitement des artèriopathies des membres, Rev. Prat. (Paris), 1976, 26, 59, 4279.
8. **Gavrilescu S., Streian G., Cristodorescu R., Drăgulescu I.** — Medicaţia aparatului cardiovascular, Ed. medicală, Bucureşti, 1974, p. 21, 54, 132.
9. **Gillam P. M. S.** — The value of clofibrate in coronary heart disease, Amer. Heart J., 1974, 87, 1.
10. **Greesham G. A.** — Is atheroma a reversibile lesion? Atherosclerosis, 1976, 23, 379.
11. **Moga A.** — Hipertensiunea arterială şi ateroscleroza, Ed. medicală, Bucureşti, 1970.
12. **Perrault M., Dunet R.** — Peut-on et doit-on traiter l'athérosclérose? Rev. Prat (Paris), 1971, 21, 33, 4951.

Scanned with OKEN Scanner

VITAMINELE

DATE GENERALE

Perspectiva terapiei bolilor metabolice depinde de elucidarea mecanismelor fine de reglare, la nivelul metabolismului intermediar, şi de descoperirea unor noi agenţi terapeutici cu acţiune precisă, diferenţiată la acest nivel. Printre factorii, care intervin nemijlocit în procesele biochimice celulare, participînd de obicei sub forma coenzimelor în reacţiile metabolice enzimatice, vitaminele ocupă un loc important.

Vitaminele sînt definite în prezent ca fiind substanţe organice, de provenienţă alimentară, necesare în cantităţi foarte mici, pentru a efectua o funcţie metabolică specifică. Ele se găsesc în alimente sub formă activă sau sub forma unor precursori inactivi, provitaminele, care se transformă în organism în vitamine active.

Rolul lor în patologia umană este recunoscut încă de la *Hippocrate*, care a semnalat efectul favorabil al ficatului asupra cecităţii nocturne. În 1816, *Magendie* folosind diete purificate la animalele tinere a observat influenţa lor nefastă asupra stării de sănătate. A urmat o avalanşă de cercetări, care au descoperit o serie de factori, cu structură chimică diferită, incluse toate sub aceeaşi denumire de vitamine. Termenul de „vitamină" a fost atribuit de către *Funk* substanţei extrase din cortexul de orez, capabilă să vindece beri-beri. El provine de la natura aminică a acestei substanţe şi de la importanţa vitală pe care o posedă. În prezent, deşi termenul este impropriu, se menţin sub aceeaşi denumire substanţe active, de natură chimică foarte diferită, avînd însă comun importanţa lor vitală.

Primele experienţe, care s-au efectuat în legătură cu vitaminele, au scos în evidenţă efectele deficitului vitaminic asupra morfologiei diferitelor ţesuturi. Literatura abundă în descrieri minuţioase despre consecinţa lipsei de vitamine asupra animalelor de experienţă, făcînd capitolul avitaminozelor greoi şi greu de reţinut.

Creşterea cantităţii de informaţii, despre rolul fiecărei vitamine în parte, a permis conturarea participării lor la procesele biochimice celulare şi a efectelor metabolice, care rezultă prin deficitul acestor factori.

Scanned with OKEN Scanner

Intervenţia vitaminelor în metabolismul celular este dintre cele mai importante. Ele participă sub formă de coenzime, la o serie de reacţii ale metabolismului intermediar, cu rol în sinteza proteică, în menţinerea integrităţii celulare şi ale organelor subcelulare etc. Din această cauză, avitaminozele sînt în egală măsură boli de nutriţie şi de metabolism, iar vitaminele sînt factori metabolici.

Înainte de cunoaşterea structurii lor chimice, aceste substanţe s-au definit prin literele alfabetului (A, B, C etc.). Descoperirea succesivă a mai multor factori, aparţinînd vitaminei B, a determinat numerotarea acestora, care este în prezent incompletă B_1, B_2, B_6 etc., deoarece unii au fost abandonaţi pe parcurs, dovedindu-se a fi identici cu alţii sau neesenţiali. Astăzi, se preferă folosirea denumirii date de structura lor chimică.

Datorită naturii chimice atît de diferite, o clasificare pe această bază nu este posibilă. Din această cauză, s-a menţinut împărţirea veche în vitamine liposolubile (A, D, E, K) şi hidrosolubile (B, C), justificată prin prezenţa unor trăsături comune de absorbţie intestinală, metabolizare şi mod de administrare.

Astfel, vitaminele liposolubile se absorb din intestin împreună cu lipidele alimentare, absorbţie favorizată de prezenţa bilei şi a altor factori care o influenţează. Ele se depozitează în ficat, graţie aceleiaşi liposolubilităţi, din care cauză administrarea lor se poate face intermitent. Vitaminele hidrosolubile nu prezintă această proprietate, ele trebuind să se administreze în doze mici, repetate ; în caz contrar, surplusul se elimină prin urină.

Termenii de avitaminoză şi hipovitaminoză sînt de valoare cantitativă. În patologia umană, în prezent, domină stările de carenţă vitaminică uşoară, în timp ce marile avitaminoze sînt de domeniul istoriei.

Dată fiind proveniența lor alimentară, cea mai frecventă cauză a deficitului vitaminic este o alimentaţie insuficientă cantitativ, dar mai ales calitativ.

Conţinutul alimentelor în vitamine, în ciuda tabelelor existente în tratatele de nutriţie, este foarte variabil, depinzînd de o multitudine de factori, dintre care citãm : specia de plantă, solul şi clima, momentul recoltării, prepararea şi conservarea lor etc.

Alimentaţia inadecvată nu este însă unica sursă a avitaminozelor (deficienţă vitaminică primară). Tulburarea absorbţiei intestinale a lor sau un necesar metabolic sporit (alcoolism, stări infecţioase etc.) sînt frecvent cauze ale deficitului vitaminic (deficienţă vitaminică secundară).

În legătură cu aceasta, este necesar să menţionăm că interferenţa dintre unele medicamente şi vitamine reprezintă, în prezent, o sursă importantă de avitaminoze clinice sau subclinice.

Există şi o mare variabilitate individuală, în ceea ce priveşte răspunsul faţă de lipsa vitaminelor din dietă, deoarece la aceeaşi restricţie, unii dezvoltă semne de deficit sever, iar alţii nu.

Un fapt încă nelămurit şi care contribuie la aspectul caleidoscopic al patologiei vitaminice este lipsa de asemănare între manifestările clinice ale unei avitaminoze la indivizi diferiţi şi corecţia semnelor de deficit, care

Scanned with OKEN Scanner

aparţin unei vitamine, prin administrarea celeilalte (mai ales în cadrul vitaminelor din grupul B).

Voga vitaminelor are deja o vîrstă, dar nu dă semne de oboseală. Ea a cuprins atît industria producătoare de medicamente, care a pus pe piaţă cele mai diverse şi pline de fantezie combinaţii vitaminice, cît şi medicii, care prescriu vitamine, atunci cînd se află în impas diagnostic şi terapeutic. Nu este întîmplător faptul că, în ultimul timp, au apărut în patologia umană situaţii determinate de administrarea în exces a vitaminelor (hipervitaminoze), adevărată patologie medicamentoasă.

Un nou capitol de terapie s-a deschis, odată cu descoperirea unor substanţe, care împiedică competitiv acţiunea vitaminelor (antivitamine, pseudovitamine, antagonişti vitaminici). Există speranţa de a putea interveni mai larg în procesele metabolice enzimatice, cu ajutorul acestor substanţe.

Industria noastră de medicamente ne pune la dispoziţie o gamă satisfăcătoare de preparate de tip vitaminic, pe care le vom prezenta în continuare, acordînd atenţie implicaţiilor metabolice ale avitaminozelor, care fac din acestea parte integrantă a tulburărilor de metabolism.

VITAMINELE LIPOSOLUBILE

Vitaminele liposolubile reprezintă un grup eterogen, format din 4 vitamine, avînd structură chimică şi funcţie metabolică diferită. Ele posedă următoarele caractere comune :

— sînt solubile în grăsimi şi în solvenţii lor ;
— ceea ce depăşeşte necesarul zilnic se acumulează în organism ;
— nu sînt excretate ;
— simptomele de deficit se dezvoltă lent ;
— nu sînt absolut necesare zilnic în dietă ;
— posedă precursori ;
— conţin în structura lor chimică doar carbon, hidrogen şi oxigen.

Din cauza posibilităţii de stocare în organism şi a riscului hipervitaminozei, în absenţa tulburărilor de absorbţie intestinală a lipidelor, se preferă calea de administrare orală.

VITAMINA A

Vitamina A sau axeroftolul *(Vitamina A, Vitamina A palmitat hidrosolubilă).*

Formula chimică : vezi fig. 46.

Proprietăţi fizico-chimice. Vitamina A_1 (retinal, vitamina A aldehidă) rezultă din clivarea la jumătate a moleculei de beta-carotene (provitamină) (fig. 46). Reducerea aldehidei cu ajutorul $NADH_2$ dă naştere vitaminei A alcool (retinol), iar prin oxidare (proces ireversibil) rezultă acid retinoic. Activitatea vitaminelor A s-a exprimat pînă în 1967 în unităţi internaţionale, după care s-a hotărît trecerea la echivalenţi retinol (R.E.), un echivalent retinol reprezentînd 3,33 U.I.

Scanned with OKEN Scanner

Metabolism. Zece varietăţi de provitamine (carotenoizii) au fost identificate în alimente. Dintre acestea, cele mai importante pentru nutriţie la om sînt alfa-, beta- şi gamma-carotenul, prezente în plante în concentraţie paralelă cu cea a clorofilei. Cu cît culoarea galbenă, portocalie sau verde a fructelor şi vegetalelor este mai intensă, cu atît conţinutul în provitamină este mai mare (spanac, morcovi, pere, caise, banane).

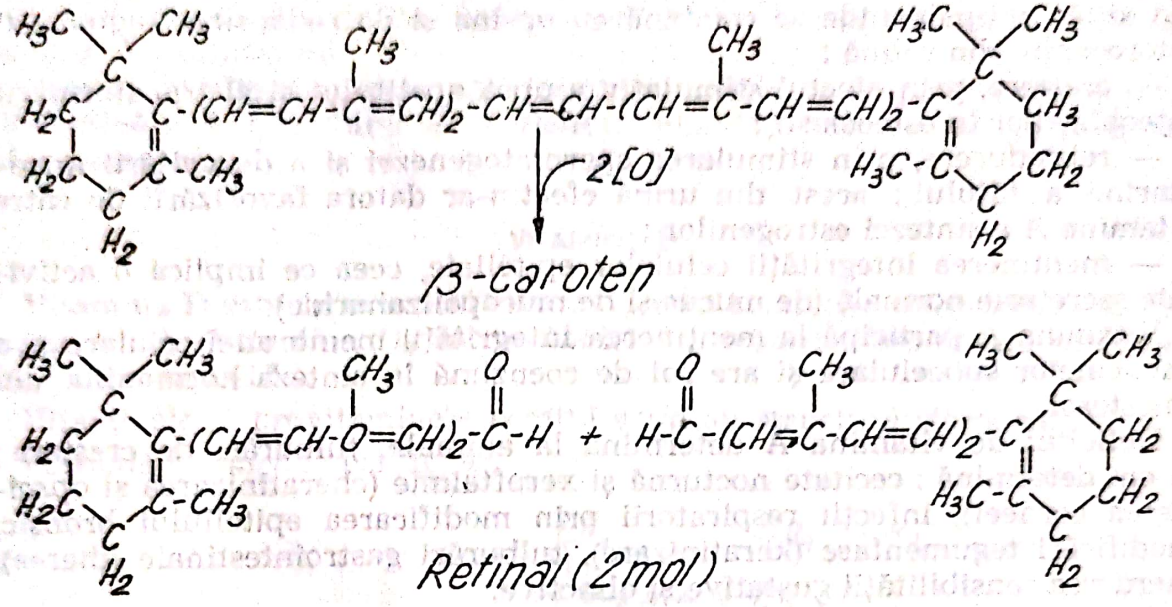


Fig. 46. — Transformarea β-carotenului în retinal (vit. A_1 aldehidă).

Vitamina A, ca atare, este prezentă doar în produse de origine animală. Ficatul, locul principal de depozit al vitaminei, are un conţinut variabil: 2 000 000 U.I./100 g de ficat de urs polar; 45 000 U.I./100 g ficat de bou; 12 000 U.I./100 g de ficat de porc. Gălbenuşul de ou conţine 2 000—4 000 U.I./100 g şi este prima sursă alimentară la copii, iar untul conţine 9—15 000 U.I./100 g.

Culoarea untului sau a margarinei nu reflectă în nici un fel conţinutul în vitamina A.

Absorbţia intestinală se face numai după ce enzimele pancreatice sau intestinale au dat naştere retinolului liber. Cu ajutorul bilei, acesta este captat de către mucoasa intestinală, combinat cu un acid gras (de obicei, acidul palmitic) şi încorporat în chilomicroni. Ajuns în ficat, o mică parte este metabolizată la acid retinoic şi eliminat în bilă, iar cantitatea necesară organismului, legată de o proteină, este transportată la ţesuturile în care este utilizată. Majoritatea retinolului neutilizat este depozitat în ficat.

Nivelul sanguin al vitaminei A este de 130 U.I. la 100 ml; scăderea ei reflectă o sărăcire a rezervelor hepatice sau un deficit de mobilizare, mai curînd decît o scădere a ingestiei.

Cantitatea de vitamină A formată din precursor depinde de natura acestuia. Beta-carotenul, avînd o moleculă simetrică, dă naştere la 2 molecule de vitamină A, pe cînd ceilalţi precursori dau naştere la o singură moleculă.

Necesarul zilnic adus cu dieta se situează la 5 000 U.I./zi.

Mod de acţiune. Deşi a fost prima vitamină identificată, rolul deplin al vitaminei A nu se cunoaşte. Participarea acestei vitamine la cinci reacţii metabolice a fost categoric dovedită, dar este posibil ca ea să influenţeze totalitatea celulelor din organism, afectînd probabil sinteza ADN.

Astfel, a fost dovedită intervenţia vitaminei A în :

— menţinerea vederii la întuneric, aceasta fiind singura funcţie clar dovedită ; retinaldehida se combină cu opsina şi dă redopsina, pigmentul fotoreceptor din retină ;

— creştere, prin efectul stimulativ asupra apetitului şi al transformării osteoblaştilor în osteoclaşti ;

— reproducere, prin stimularea spermatogenezei şi a dezvoltării intrauterine a fătului ; acest din urmă efect s-ar datora favorizării de către vitamina A a sintezei estrogenilor ;

— menţinerea integrităţii celulelor epiteliale, ceea ce implică o activitate secretorie normală (de mucus şi de mucopolizaharide).

Vitamina A participă la menţinerea integrităţii membranei celulare şi a particulelor subcelulare şi are rol de coenzimă în sinteza hormonilor din colesterol.

Deficitul de vitamina A determină la animale, tulburări de creştere ; la om determină : cecitate nocturnă şi xeroftalmie (cheratinizarea şi opacifierea corneei), infecţii respiratorii prin modificarea epiteliului bronşic, modificări tegumentare (keratinizare), tulburări gastrointestinale (diaree), pierderea sensibilităţii gustative şi olfactive.

Indicaţii :

— stări de hipo- şi avitaminoze primare (în S.U.A., 1/3 din populaţie are concentraţii sanguine scăzute) ;

— steatoree şi obstrucţie biliară, cînd există tulburări de absorbţie a vitaminei ;

— sarcină, alăptare, la copilul mic, cînd necesarul de vitamine este crescut ;

— afecţiuni cronice ale tegumentului şi ale mucoaselor.

Contraindicaţii : stări de hipervitaminoză A.

Mod de administrare. La adulţi, doza medie este de 30 000 U.I./zi, pînă la dispariţia efectelor date de deficit. Rareori, este nevoie de doze mai mari (pînă la 100 000 U.I./zi). În caz de tulburări de absorbţie intestinală, se administrează intramuscular 300 000 U.I. de 1—2 ori pe săptămînă.

Reacţii adverse. Hipervitaminoza A apare la doze excesive şi prelungite. Mamele dau uneori copiilor cantităţi mari de ulei de peşte, crezînd că fac bine.

Ficatul de urs polar, pe care eschimoşii şi cîinii lor nu-l consumă, din cauza fenomenelor toxice secundare, a determinat apariţia de hipervitaminoze grave la exploratorii, care nu au rezistat tentaţiei. Simptomatologia hipervitaminozei A este dominată de cefalee, greaţă, diaree, somnolenţă, leziuni cutanate şi osoase (tumefacţii osoase dureroase), anemie, pierdere în greutate.

Dozele mari de vitamină A cresc VSH-ul şi timpul de protrombină şi scad numărul de leucocite şi hematii.

Scanned with OKEN Scanner

Prezentare. Preparatele de vitamină A, fabricate în țara noastră *(Vitamină A)* * se prezintă astfel : drajeuri conținînd 10 000 U. I. vitamină A acetat ; capsule gelatinoase moi, conținînd 50 000 U. I. vitamină A palmitat (vitamina A forte) ; soluție uleioasă buvabilă, conținînd 30 000 U. I. vitamină A acetat/ml ; dispersie apoasă buvabilă, conținînd 20 000 U. I. vitamină A palmitat/ml ; soluție uleioasă injectabilă intramuscular, conținînd 300 000 U. I. vitamină A acetat/ml ; dispersie apoasă injectabilă intramuscular *(Vitamină A palmitat hidrosolubilă)* * conținînd 200 000 U. I. de vitamină A palmitat/ml.

O serie de alte preparate polivitaminice conțin de asemenea vitamina A *(Vitamină A+D₂* ; Cavit 9* ; Polivitamine* *,* drajeuri și comprimate efervescente).

VITAMINA D

Vitamina D este reprezentată de mai mulți compuși : *colecalciferolul* sau *vitamina D_3 (Vitamina D_3 hidrosolubilă)* **, *ergocalciferolul* sau *vitamina D_2 (Vitamină D_2)* *.

Vitaminele și provitaminele acestui grup au structură sterolică.

Formulă chimică : vezi fig. 47.

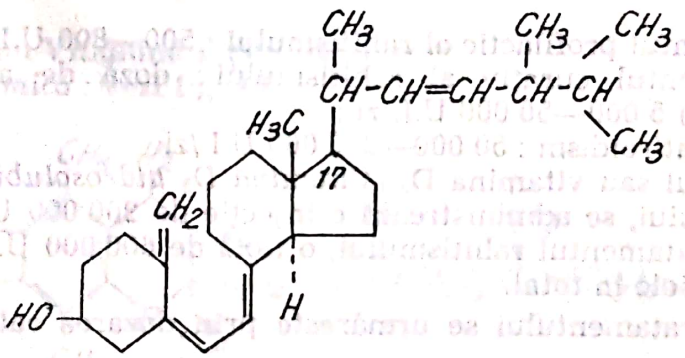


Fig. 47. — Formula ergocalciferolului (vitamina D_2).

Metabolism. Colecalciferolul, de proveniență animală, se găsește în produse ca : ficat, ulei de pește, ouă, lapte, unt. Provitamina D_2 este de origine vegetală. Ambele surse sînt sărace, de aceea o serie de produse (laptele praf, margarina, unele băuturi) sînt îmbogățite cu vitamina D.

Sursa endogenă de vitamină D_3 este iradierea cu raze ultraviolete scurte (275—300 m) a precursorului 7-dehidrocolesterol. Tegumentele pigmentate, care protejează de hiperproducție de vitamină D_3 persoanele de la tropice, constituie un impediment în formarea vitaminei în zonele temperate.

De la locul de producție sau după absorbția intestinală, vitamina D este reținută de ficat și transformată în 25-hidroxicolecalciferol, respectiv 25-

* Producător : BIOFARM (R. S. România, București).
** Producător : I. M. B. (R. S. România, București).

hidroxiergocalciferol. Transportaţi la rinichi, aceşti derivaţi sînt transformaţi în forma dehidro- (socotită astăzi forma activă a vitaminei), sub acţiunea parathormonului, secretat cînd nivelul calciului scade. Excreţia se face prin bilă după glucuronoconjugare.

Necesarul zilnic este de 100—400 U.I./zi.

Mod de acţiune. Vitamina D intervine în metabolismul fosfocalcic prin :

— creşterea reabsorbţiei intestinale de calciu ;
— favorizarea reabsorbţiei tubulare renale a fosfaţilor ;
— stimularea reabsorbţiei mineralelor din oase.

Modul de acţiune pare a fi în legătură cu activitatea fosfatazelor alcaline, a căror funcţie ar stimula-o. S-a sugerat că acţiunea vitaminei D este generalizată, ea existînd la nivelul mai multor ţesuturi, unde ar regla metabolismul cationilor bivalenţi.

Deficitul de vitamină D provoacă rahitismul la copii şi osteomalacia la adult.

Indicaţii : profilaxia şi tratamentul hipovitaminozei D, tratamentul simptomatic al unor cazuri de hipoparatiroidism.

Contraindicaţii. Nu se administrează în litiaza renală. Se recomandă prudenţă în folosirea vitaminei D la aterosclerotici şi în caz de insuficienţă renală.

*Mod de administrare. Ergocalciferolul (Vitamina D_2)** se administrează astfel :

— în tratamentul profilactic al rahitismului : 500—800 U.I./zi ;
— în tratamentul curativ al rahitismului : doză de atac 400 000—600 000 U.I., apoi 5 000—50 000 U.I./zi ;
— în hipoparatiroidism : 50 000—200 000 U.I./zi.

Colecalciferolul sau vitamina D_3 *(Vitamină D_3 hidrosolubilă)* **, în profilaxia rahitismului, se administrează o injecţie de 200 000 U.I. la 6 săptămîni ; pentru tratamentul rahitismului, o fiolă de 600 000 U.I. la 2—3 zile, fără a depăşi 3 fiole în total.

Eficacitatea tratamentului se urmăreşte prin dozarea calciului sanguin şi urinar.

Reacţii adverse. Acestea se datoresc creşterii excesive a calciului plasmatic determinat de hipervitaminoza D. Simptomele includ : astenie, somnolenţă, greaţă, sete, dureri abdominale, constipaţie, inapetenţă. Pot să apară calcificări ectopice, leziuni renale cu sau fără calculi.

Hipervitaminoza D apare din cauza intenţiilor bune, dar inutile, ale părinţilor şi din cauza unor produse alimentare prea mult îmbogăţite cu vitamina D_2.

Interferenţe medicamentoase. Necesarul de vitamină D creşte la administrarea drogurilor anticonvulsivante, a sedativelor şi a tranchilizantelor. Alcoolismul interferează metabolizarea hepatică spre forma activă.

Prezentare. Diversele preparate vitaminice existente, care conţin vitamina D obligă la cunoaşterea dozei pe comprimat sau fiolă, pentru a evita supradozajul.

---

* Producător : BIOFARM (R. S. România, Bucureşti).
** Producător : I.M.B. (R. S. România, Bucureşti).

Scanned with OKEN Scanner

Produsele de vitamină D fabricate în țara noastră sînt următoarele :

— Ergocalciferolul *(Vitamina D_2)* * este prezentat sub formă de soluție uleioasă injectabilă în fiole de 1 ml, conținînd 400 000 U.I. sau 600 000 U.I. și sub formă de soluție uleioasă buvabilă, în fiole de 3 ml conținînd 600 000 U.I./fiolă.

— Colecalciferolul *(Vitamina D_3 hidrosolubilă)* ** este prezentat sub formă de soluție apoasă injectabilă în fiole de 2 ml, conținînd 600 000 U.I./fiolă.

De asemenea, vitamina D intră în compoziția unor preparate combinate și anume : vitaminele A și D *(Vitamină $A+D_2$)* * preparat prezentat sub formă de drajeuri, de capsule gelatinoase moi, de fiole cu soluție buvabilă și de soluție uleioasă pentru uz intern ; o combinație de gluconat de calciu, glicerofosfat de calciu, vitamina D_2 și acid ascorbic *(Cedecalcin)* **, prezentat sub formă de drajeuri ; un preparat multivitaminic, conținînd și vitamina D_2 *(Cavit 9)* * prezentat sub formă de tablete ; un alt preparat multivitaminic, conținînd și vitamina D_2 *(Polivitamine, comprimate efervescente)* ** ; un alt preparat multivitaminic, conținînd și vitamina D_2 *(Viplex)* **, prezentat sub formă de drajeuri.

VITAMINA E

Tocoferolul sau **Vitamina E** *(Vitamină E)* **

Formulă chimică : vezi fig. 48.

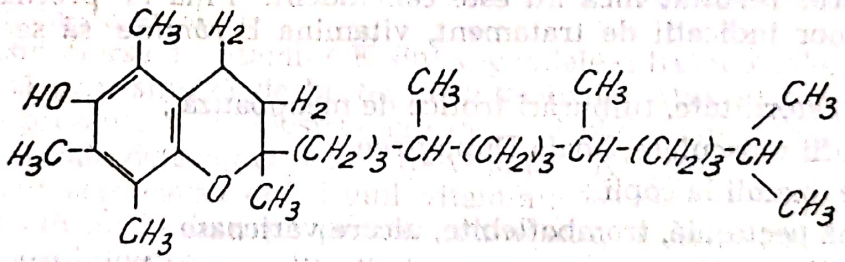


Fig. 48. — Formula tocoferolului (vitamina E).

Substanțele cu activitate de tip vitamină E poartă chimic denumirea de tocoferoli. Dintre acestea alfa-tocoferolul este considerat forma biologică activă.

Metabolism. Vitamina E este prezentă într-o largă gamă de produse animale și vegetale. Cele mai importante surse alimentare sînt (la 100 g de aliment) : uleiul de porumb (100 mg), uleiul de soia (101 mg), margarina (46,7 mg), roșiile (0,85 mg), carnea (0,60 mg), pîinea albă (0,23 mg). Refrigerea și prăjirea uleiului scade mult conținutul în tocoferol.

Se absoarbe din intestin, prin circulația limfatică, atașată lipoproteinelor, apoi este depusă în țesuturi, predominant în țesutul adipos, mușchi,

* Producător : BIOFARM (R. S. România, București).
** Producător : I.M.B. (R. S. România, București).

Scanned with OKEN Scanner

ficat, dar și în miocard, uter, testicule și suprarenale. Excesul este eliminat prin bilă sau prin urină, după o prealabilă conjugare.

Necesarul zilnic este de 15 U.I. pentru bărbați, și de 12 U.I. pentru femei (1 U. = 1 mg). Nou-născutul poate fi deficitar în vitamină E, deoarece trecerea transplacentară este redusă. În schimb, laptele matern este bogat în vitamina E, completînd curînd deficitul de la naștere.

Mod de acțiune. Nu se cunoaște un rol precis al vitaminei E în metabolism, dar există dovezi că ar interveni drept cofactor în sistemul transportului de electroni la treapta citocrom b-c.

Lipsa vitaminei E la animale determină o serie de manifestări disparate : leziuni ale sistemului nervos, ale tegumentului, ale sistemului vascular și glandular. Distrofia musculară severă și anemia megaloblastică sînt prezente, alături de tulburările de reproducere (sterilitate permanentă la mascul, reabsorbția fătului la femelă).

La om, cu excepția copiilor prematuri și a celor cu sindrom de malabsorbție, deficitul de vitamină E se observă rar. Efectul cel mai evident al lipsei de vitamină E se observă la nivelul hematiilor, a căror fragilitate crește (anemie hemolitică) și apar hematii de tip macrocitar.

Indicații. Din cauza leziunilor foarte diferite în avitaminoza experimentală, vitamina E a fost încercată în patologia umană în 60 de situații. Au apărut aproximativ 2 000 de articole despre efectul terapeutic al vitaminei E și multe altele despre ineficiența ei.

Indicația în sterilitate la bărbați și în avorturile repetate la femei, ca și cea pentru ameliorarea funcției miocardice, au suscitat cele mai multe discuții, al căror rezultat încă nu este concludent. Pînă la precizarea prin probe, a unor indicații de tratament, vitamina E rămîne să se administreze în :

— avort, sterilitate, tulburări trofice de menopauză ;
— distrofii musculare, boala Dupuytren ;
— unele anemii la copii ;
— angină pectorală, tromboflebite, ulcere varicoase.

Contraindicații. Nu se cunosc contraindicații, semne de toxicitate sau interacțiuni cu alte medicamente.

Mod de administrare. Pe cale orală, se administrează 60—120 mg/zi, iar intramuscular, 10—30 mg/zi.

Prezentare. Vitamina E fabricată în țara noastră *(Vitamină E)* * este prezentată sub formă de drajeuri de 30 mg alfa-tocoferol acetat, de capsule gelatinoase moi de 30 mg și de 100 mg, și de fiole de 1 ml, conținînd o soluție uleioasă injectabilă intramuscular (1%, 3%, 30%) conținînd 10 mg respectiv 30 mg și 300 mg pe ml.

Există și preparate polivitaminice, care conțin și vitamina E *(Cavit 9* **, *Viplex* *). De asemenea, un alt preparat polivitaminic, cu acizi aminați conține și vitamină E *(Mecopar forte)* *, prezentat sub formă de comprimate.

---

* Producător : I.M.B. (R. S. România, București).
** Producător : BIOFARM (R. S. România, București).

Scanned with OKEN Scanner

Vitamina K

Formulă chimică : vezi fig. 49.

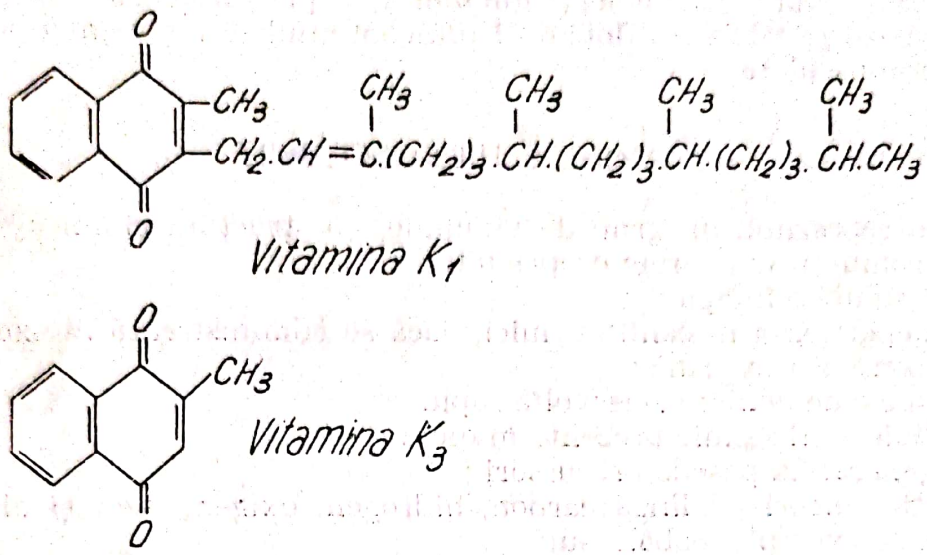


Fig. 49. — Formula vitaminei K_1 și a vitaminei K_3.

Termenul de vitamina K este folosit pentru a desemna un grup de substanțe, aparținînd din punct de vedere chimic chinonelor și anume : *vitamina* K_1 sau *fitomenadiona* și K_2, liposolubile și naturale, și vitamina K_3 sau *menadiona* sintetică.

Metabolism. Surse de vitamină K sînt vegetalele și fructele ; de asemenea, este produsă prin sinteză de bacteriile intestinale. Absorbția din intestin depinde de prezența bilei. Obstrucția canalului biliar sau tulburări de absorbție intestinală determină deficit de vitamină K. Lipsa florei intestinale la nou-născut este cauza deficitului vitaminic. Necesarul zilnic la adulți este de 0,3—15 mcg/kilocorp ; pentru nou-născut, necesarul zilnic este de 0,15—0,25 mcg/kilocorp.

Mod de acțiune. Cea mai cunoscută funcție a vitaminei K este de a cataliza sinteza hepatică a protrombinei și, în mod similar, pe cea a fibrinogenului, cu presupunerea că intervine în sinteza și a altor factori de coagulare. Efectul ar putea avea un caracter mai general, sugerat de intervenția vitaminei K în procesele de fosforilare la plante (fotosinteză). Asemănarea structurală între coenzima Q (Ubiquinona) și vitamina K ar putea explica rolul important al acestei vitamine.

Indicații :

— nou-născuții, în primele zile, sau la gravidă în perioada dinaintea nașterii ;

— tulburări de absorbție intestinală la adulți ;

— antidot al terapiei anticoagulante, cu dicumarinice *(Trombostop)* ;

— după administrarea îndelungată, orală, de antibiotice, de acid acetilsalicilic.

Contraindicații. În afara situațiilor de mai sus, vitamina K nu are alte indicații de administrare.

Scanned with OKEN Scanner

Prezentare și mod de administrare. Preparatele de vitamină K fabricate în țara noastră sînt : fitomenadiona *(Vitamina K_1)* * prezentată sub formă de soluție apoasă, în fiole de 1 ml conținînd 10 mg, pentru administrare intravenoasă lentă ; menadiona *(Vitamina K_3)* * prezentată sub formă de soluție apoasă injectabilă, în fiole de 1 ml, conținînd 10 mg, pentru administrare intramusculară.

VITAMINELE HIDROSOLUBILE

Acestea reprezintă un grup de vitamine, cu structură chimică diferită, avînd în comun următoarele proprietăți :

— sînt solubile în apă ;
— se depozitează în cantități mici, dacă se administrează în exces ;
— se excretă prin urină ;
— semnele de deficit se dezvoltă rapid ;
— trebuie să fie zilnic prezente în dietă ;
— în general nu posedă precursori ;
— conțin uneori pe lîngă carbon, hidrogen, oxigen, azot și alte substanțe, ca de exemplu, cobalt, sulf.

Din această clasă de vitamine, fac parte vitamina C și vitaminele complexului B. Sub această din urmă denumire sînt reunite o serie de vitamine, cu rol deosebit de important în metabolismul intermediar al țesuturilor și al structurilor de importanță vitală.

VITAMINA C

Acidul ascorbic sau **vitamina C** *(Vitamină C)*
Formulă chimică : vezi fig. 50.

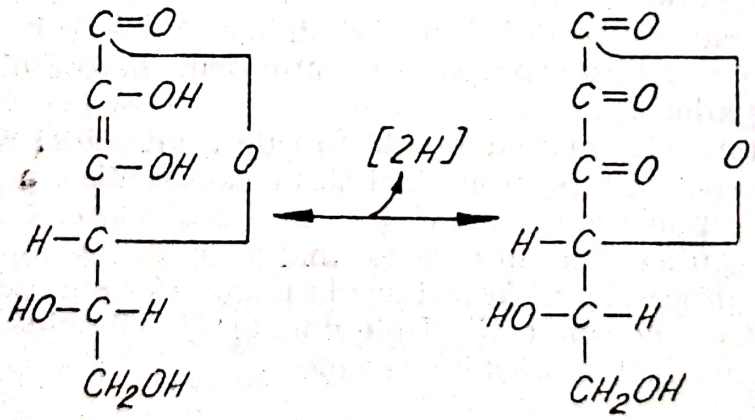


Fig. 50. — Formula acidului ascorbic și a acidului dehidroascorbic.

Structura chimică este asemănătoare unui monozaharid. Este cu ușurință oxidată în forma dehidro-, ambele forme fiind active. Este stabilă în mediul acid, dar distrusă cu ușurință prin oxidare, alcaline și căldură.

* Producător : TERAPIA (R. S. România, Cluj-Napoca).

Scanned with OKEN Scanner

Metabolism. Vitamina C se găseşte în mod aproape exclusiv în derivaţi de origine vegetală. Cele mai bogate surse de vitamină C sînt : fructele citrice, pepenele, roşiile, varza şi alte vegetale. Cartofii cruzi (nu şi cei deshidrataţi) sînt o sursă bogată de vitamină C. Vitamina C este distrusă cu uşurinţă prin gătire (oxidată). Tăiatul mărunt şi sfărîmatul sînt procedee, care dau scăderi mari în concentraţie. Depozitarea şi prepararea, mai ales pe bază de căldură, distrug de asemenea vitamina C.

Absorbit din intestin în porţiunea superioară, prin simplă difuziune sau transport activ, dependent de pompa de sodiu, acidul ascorbic pătrunde în circulaţie, de unde este reţinut în ţesuturi în concentraţie diferită. Glanda suprarenală (cortexul) reţine cea mai mare cantitate, eliberînd-o în circulaţie în condiţii de scădere a aportului alimentar.

Nivelul seric pe nemîncate este de 1—1,4 mg% ; un aport crescut, care are tendinţă să crească această valoare, determină o creştere a excreţiei urinare, de unde administrarea intravenoasă a vitaminei se însoţeşte de o pierdere considerabilă prin urină.

Necesarul zilnic este de 45 mg la adult, 60 mg în timpul graviditătii şi 80 mg în lactaţie.

Mod de acţiune. Funcţia biochimică a acidului ascorbic nu este pe deplin cunoscută. Rolul cel mai evident al ei este menţinerea integrităţii substanţei fundamentale din cartilaj, dentină, os, rol realizat — se pare — prin intervenţia ei în sinteza colagenului (formarea hidroxiprolinei din prolină). Există bănuiala că ar interveni într-o serie de sisteme oxidoreducătoare (cuplate cu glutationul, citocromul C, piridinnucleotidele, flavinnucleotidele).

În metabolismul hormonilor steroizi, vitamina C pare a interveni în oxidarea tirozinei. Are rol în metabolismul acidului folic ; probabil intervine şi în alte procese metabolice.

Deficitul sever de vitamină C la om determină apariţia scorbutului, cu simptomatologie aproape exclusiv din partea ţesutului de susţinere de origine mezenchimală. Este vorba despre o perturbare în formarea substanţei fundamentale, care determină simptome tipice, ca : hemoragii, căderea dinţilor, întîrziere în vindecarea rănilor şi fracturarea cu uşurinţă a oaselor.

Indicaţii, contraindicaţii. Indicaţia majoră este deficitul major, adică scorbutul. Utilizarea largă a vitaminei C în cele mai diverse situaţii se bazează pe intervenţia în metabolismul substanţei fundamentale. Astfel, vitamina C se administrează în : stări febrile prelungite, infecţii, plăgi atone, gingivită, osteoporoză, fracturi, fragilitate capilară, anumite tipuri de anemie etc. Afirmaţia că doze mari au rol profilactic în catarul sezonier, deşi este interesantă ca idee, necesită încă fundamentare faptică.

Este contraindicată în litiaza oxalică.

Interferenţe medicamentoase. Prin faptul că determină acidifierea urinii, interferează cu eliminarea acizilor şi bazelor slabe şi favorizează formarea calculilor cu urati, cistină, acid oxalic. Dozele mari dau reacţii fals pozitive pentru glicozurie, la determinarea cu metode reducătoare şi fals negative la determinarea cu glucozooxidază.

Scanned with OKEN Scanner

Prezentare. Acidul ascorbic fabricat în țara noastră (*Vitamină C*) * este prezentat sub formă de comprimate de 50 mg și de 200 mg, sub formă de comprimate efervescente de 500 mg și sub formă de soluție apoasă injectabilă, în fiole de 2 ml (200 mg) și de 5 ml (500 mg).

Se administrează în doză de 50—600 mg/zi.

Acidul ascorbic se găsește și într-o serie de preparate complexe multivitaminice (*Cavit 9* ** ; *Cedecalcin* * ; *Polivitamine*, drajeuri * ; *Polivitamine*, comprimate efervescente * ; *Tarosin* * ; *Viplex* *).

VITAMINELE COMPLEXULUI B

Identificarea vitaminei B, urmată apoi de C și D, a determinat ca următorii factori de tip vitaminic descoperiți să fie etichetați ca B_2, B_3, B_4 etc. Majoritatea acestor termeni s-au dovedit a fi inexacți, ei reprezentînd fie alți factori, fie s-au dovedit a fi identici cu alte vitamine.

Sub denumirea de „B complex", sînt incluse o serie de vitamine aparținînd grupului B, avînd drept caracteristică comună asocierea lor în aceleași produse alimentare, ceea ce face ca deficiența izolată de o vitamină B să fie rară, iar semnele de deficit să se suprapună. În prezent, grupul vitaminelor B conține :

— tiamina sau vitamina B_1 ;
— riboflavina sau vitamina B_2 ;
— piridoxina sau vitamina B_6 ;
— niacina, vitamina PP ;
— acidul pantotenic sau vitamina B_5 ;
— acidul lipoic (tioctic) ;
— biotina sau vitamina H ;
— grupul acidului folic ;
— inozitolul ;
— acidul paraaminobenzoic ;
— ciancobalamina sau vitamina B_{12}.

Spațiul nu ne permite să le discutăm în detaliu, de aceea ne vom opri asupra celor mai importanți membri ai acestui grup.

Tiamina sau vitamina B_1 *(Vitamină B_1)* *

Formulă chimică : vezi fig. 51.

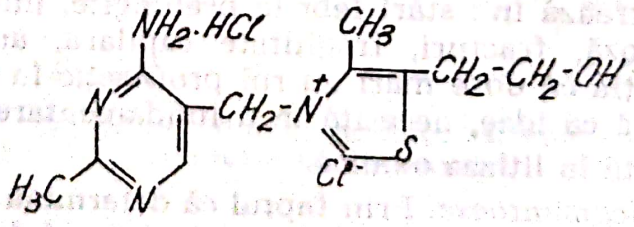


Fig. 51. — Formula tiaminei (vitamina B_1).

* Producător : I.M.B. (R. S. România, București).
** Producător : BIOFARM (R. S. România, București).

Metabolism. Tiamina este prezentă în practic toate alimentele de origine animală şi vegetală, dar în concentraţie mică. Sursele cele mai importante sînt : grăunţele de cereale nedecorticate, ficatul, inima, rinichiul. Deoarece este hidrosolubilă şi oarecum termolabilă, mai ales în mediul alcalin, ea se poate pierde în apa de gătit. Absorbţia ei se face în duoden şi în partea superioară a intestinului subţire, în procent mai ridicat, în caz de doze mici fracţionate faţă de o doză unică, mare. Absorbţia se efectuează atît pe calea activă, cît şi pe calea pasivă. În mucoasa intestinală, este transformată în tiaminofosfat şi transportată la ficat, de unde este dispersată celulelor, la nevoie. Administrată în exces se elimină prin urină.

Necesarul zilnic este dependent de cantitatea şi calitatea alimentelor ingerate şi este estimat la 0,5 mg tiamină pentru 1 000 de calorii.

Mod de acţiune. Tiamina ca tiamindifosfat (pirofosfat) este coenzima reacţiilor de decarboxilare a alfa-cetoacizilor (ca de ex., acidul piruvic sau alfa-cetoglutaric), deci este o cocarboxilază. Decarboxilarea acidului piruvic la acetil-CoA este o reacţie metabolică-cheie. Tiamina joacă un rol important în producerea de stimuli în nervii periferici şi refacerea fibrei nervoase poststimulativ. Deficitul de tiamină, care poate să apară prin lipsa de aport alimentar, tulburări de absorbţie, incapacitatea ţesutului de a capta şi utiliza vitamina şi cerinţe crescute tisulare, se manifestă prin : pierderea apetitului, scăderea tonusului muscular, depresie psihică, modificări neurologice (nevrită periferică).

Forma severă a deficitului de tiamină (beri-beri) se manifestă sub formă uscată, ca neuropatie periferică senzitivomotorie, conducînd la pareze musculare, şi sub formă umedă, în care pe lîngă neuropatie există şi insuficienţă cardiacă globală cu debit cardiac crescut.

Indicaţii. Tiamina se indică în tratamentul formei majore de deficit (beri-beri), în regiunile unde alimentaţia carenţială (orez decorticat) induce boala (Asia). În ţările unde alimentaţia este abundentă, deficitul de tiamină apare mai ales la alcoolici.

Tiamina s-a folosit în tratamentul a 230 de alte situaţii în afară de beri-beri, incluzînd nevrite, boli ale sistemului nervos central, dureri de diverse origini, simptome cardiovasculare, diabet zaharat cu acidoză şi comă, toxemia de sarcină. Este greu de apreciat în ce măsură se obţin rezultate bune, dar în prezenţa tulburărilor de digestie şi absorbţie intestinală, acestea sînt evidente.

Contraindicaţii : intoleranţă la vitamina B_1.

Interferenţe medicamentoase. Tiamina în soluţie este incompatibilă cu vitamina B_2 şi cu benzilpenicilina.

Mod de administrare. Se administrează pe cale orală, 30—40 mg/zi, fracţionat, cu mesele principale, sau parenteral, 10 mg/zi, subcutanat sau intramuscular.

Prezentare. Tiamina fabricată în ţara noastră (*Vitamină B_1*) * este prezentată sub formă de comprimate, conţinînd 10 mg tiamină hidroclorică, şi sub formă de soluţie apoasă injectabilă de tiamină hidroclorică, în fiole conţinînd 10 mg sau 25 mg sau 100 mg.

* Producător : I.M.B. (R. S. România, Bucureşti).

Scanned with OKEN Scanner

O serie de preparate polivitaminice conţin tiamină (*Cavit 9* **; *Complex B* *; *Electovit* *; *Complex B forte* **; *Polivitamine*, drajeuri *; *Polivitamine*, comprimate efervescente *; *Viplex* *). De asemenea, tiamina intră în compoziţia unor preparate complexe, împreună cu alte vitamine din grupul B şi cu acizi aminaţi (*Metaspar* *, *Sansurdal* *).

Riboflavina sau vitamina B_2 (*Vitamina B_2*) *

Formulă chimică : vezi fig. 52.

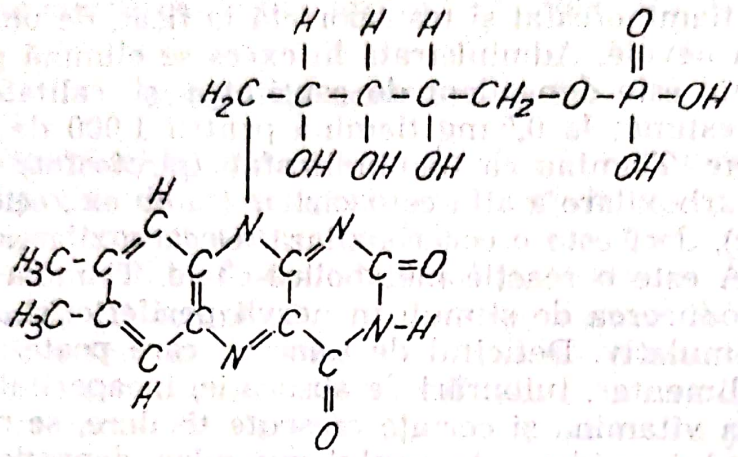


Fig. 52. — Formula riboflavinei (vitamina B_2).

Este relativ stabilă, fiind rezistentă la acţiunea acizilor, căldurii şi oxidării. Razele ultraviolete şi cele vizibile solare dau pierderi de vitamină.

Metabolism. Riboflavina este larg răspîndită în alimentele de origine animală şi vegetală. Laptele este sursa majoră de vitamina B_2 : 500 ml de lapte asigură necesarul minim de vitamină, dacă se iau măsuri de precauţie, deoarece lumina soarelui o distruge. Cerealele germinate au o cantitate sporită.

Există dovezi că flora intestinală produce o parte din vitamina B_2, dar aceasta nu se absoarbe satisfăcător.

Necesarul zilnic este de 0,3 mg la 1 000 kcal de alimente ingerate.

Mod de acţiune. Riboflavina, ca flavinmononucleotid (FMN) şi flavinadenindinucleotid (FAD) formează grupul prostetic al flavoproteinelor, cu rol în procesul fosforilării oxidative. Prin activarea vitaminei B_6, riboflavina intervine în formarea niacinei din triptofan ; intervine, de asemenea, în transformarea acidului folic în coenzimele lui.

Se apreciază că vitamina B_2 intervine şi în producerea corticosteroizilor, formarea hematiilor, sinteza glicogenului şi catabolismul acizilor graşi.

Deficitul de riboflavină se manifestă prin : cheilosis (stomatita angulară), glosită (limbă roşie, depapilată), tegumente uscate, tulburări de creştere şi tulburări sexuale.

Indicaţii ; stări sugestive de carenţă vitaminică (simptome sugestive, steatoree), tulburări de creştere la sugar, anemie, keratită, conjunctivită, seboree, acnee rozacee. Nu are contraindicaţii.

---

* Producător : I.M.B. (R. S. România, Bucureşti).
** Producător : BIOFARM (R. S. România, Bucureşti).

Scanned with OKEN Scanner

Prezentare. Produsul fabricat în țara noastră (*Vitamină B_2*) * este prezentat sub formă de soluție apoasă injectabilă intramuscular profund, în fiole conținînd 5 mg sau 10 mg de riboflavină.

Riboflavina intră, de asemenea, în compoziția unor preparate multivitaminice (*Cavit 9* ** ; *Complex B* * ; *Complex B forte* ** ; *Electovit* * ; *Polivitamine*, drajeuri * ; *Polivitamine*, comprimate efervescente *), ca și în compoziția unor preparate, care conțin aminoacizi și alte vitamine din grupul B (*Mecopar forte* *, *Metaspar* *, *Sansurdal* *).

Piridoxina sau vitamina B_6 (*Vitamină B_6*) *

Formulă chimică : vezi fig. 53.

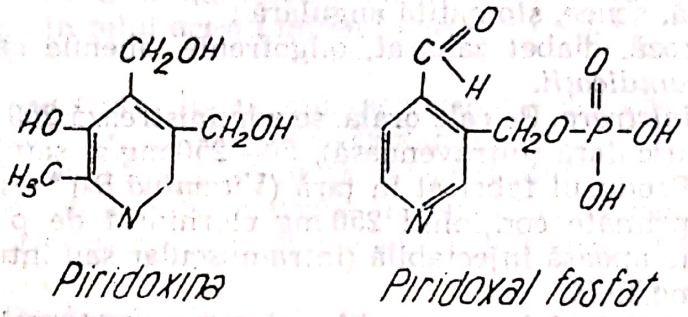


Fig. 53. — Formula piridoxinei (vitamina B_6) și a piridoxalfosfatului.

Metabolism. În natură, vitamina B_6 se găsește sub formă de piridoxină, piridoxal și piridoxamină. Sursele alimentare cele mai bogate în vitamină B_6 sînt : carnea, ficatul, vegetalele, cerealele și gălbenușul de ou. Refrigerarea, ca și măcinatul cerealelor, duce la o pierdere substanțială de vitamină B_6.

După absorbție și fixare tisulară, sub influența riboflavinei, o parte se transformă în piridoxalfosfat, forma activă.

Necesarul zilnic este de 2 mg/zi, la o ingestie proteică de 100 mg. Sarcina necesită un plus de 0,5 mg/zi.

Mod de acțiune. Piridoxalfosfatul are funcție de codecarboxilază, codehidrază și cotransaminază. Intervine în metabolismul aminoacizilor (absorbția lor intestinală, captarea celulară) și în producerea de anticorpi.

În metabolismul lipidic cresc sinteza și metabolismul colesterolului, favorizează sinteza sfingolipidelor (constituent al tecii de mielină).

Intră în constituția glicogenfosforilazei, care dă glicogenoliză hepatică și musculară. Jumătate din cantitatea de piridoxină din organism este sub această formă.

Are rol important în metabolismul sistemului nervos central.

Deficitul de vitamină B_6 se manifestă prin :

— hiperiritabilitate și tulburări de creștere la copil ;

---

* Producător : I.M.B. (R. S. România, București).
** Producător : BIOFARM (R. S. România, București).

Scanned with OKEN Scanner

— anemie microcitară hipocromă, astenie, nervozitate, iritabilitate, insomnie, tulburări de mers prin tulburarea sensibilității vibratorii și a simțului de poziție, la adulți.

Indicații :

— carența de B_6 sau de complex B (pelagră) ;

— vărsături (toxemia gravidică) ;

— nevrite și polinevrite, alcoolism acut și cronic ;

— polinevrită după izoniazidă (*Izoniazidă*), chimioterapic antituberculos, care fiind chimic asemănător cu piridoxina, se combină cu piridoxalfosfatul, inactivîndu-l. Este nevoie de o doză mai mare de vitamină B_6, asociată tratamentului antituberculos cu izoniazidă ;

— miopatii, epuizare musculară ;

— dermatoză, acnee, stomatită angulară ;

— ateroscleroză, diabet zaharat, oligofrenie, anemie carențială.

Nu are *contraindicații.*

Mod de administrare. Pe cale orală, se administrează 250 mg×2—4 ori/zi; pe cale intramusculară (intravenoasă), 50—250 mg/zi sau la 2 zile.

Prezentare. Produsul fabricat în țară (*Vitamină B_6*) * este prezentat sub formă de comprimate conținînd 250 mg clorhidrat de piridoxină și sub formă de soluție apoasă injectabilă (intramuscular sau intravenos), în fiole conținînd 250 mg/fiolă.

Vitamina B_6 intră și în compoziția unor preparate polivitaminice (*Cavit 9* ** ; *Complex B* * ; *Complex B forte* ** ; *Electovit* * ; *Polivitamine*, comprimate efervescente * ; *Viplex* *). De asemenea, vitamina B_6 intră în compoziția unor preparate care conțin acizi aminați (*Mecopar forte* *, *Metaspar* *, *Aspatofort* ***, *Sansurdal* *).

Ciancobalamina sau vitamina B_{12} *(Vitamină B_{12})* **

Structura chimică este foarte asemănătoare cu cea a porfirinelor.

Metabolism. Ciancobalamina nu se găsește decît în produse de origine animală (ficatul este sursa cea mai importantă). Bacteriile intestinale la om o pot sintetiza, dar locul de sinteză este prea jos situat în colon pentru a putea fi absorbită.

Absorbția ei este dirijată de factorul intrinsec, o mucoproteină termolabilă, secretată de celulele parietale ale stomacului, care ajută vitamina să se fixeze de un receptor pe mucoasa ileonului, după care se desprinde de ea.

În circulație, vitamina B_{12} este fixată pe proteina transportoare (transcobalamina) și orice cantitate, care depășește capacitatea acesteia de fixare, este eliminată prin urină. Vitamina B_{12} care depășește necesarul metabolic este depozitată cu tenacitate în țesuturi (mai ales în ficat), fixată sub formă de enzimă.

Necesarul zilnic este foarte redus, aproximativ 3 mcg/zi.

Mod de acțiune. Vitamina B_{12} este coenzimă (cobamid-coenzima) într-o serie de reacții metabolice importante, furnizează grupul metil în sinteza

---

* Producător : I.M.B. (R. S. România, București).
** Producător : BIOFARM (R. S. România, București).
*** Producător : TERAPIA (R. S. România, Cluj-Napoca).

Scanned with OKEN Scanner

ADN, menţine glutationul în formă redusă, intervine în metabolismul grupărilor cu un singur atom de carbon.

Deficitul de vitamină B_{12}, cauzat de lipsa de aport alimentar, de tulburarea absorbţiei, a transportului, a depozitării se manifestă prin :

— anemie megaloblastică (sinteza ADN scade, dar continuă cea ARN) ;

— tulburări ale sistemului nervos central, prin perturbarea sintezei tecii de mielină ;

— perturbări ale metabolismului proteic şi lipidic.

Indicaţii : anemia pernicioasă şi alte forme de anemii megaloblastice, tulburări neurologice, nevrite periferice, hepatite cronice, ciroză hepatică, senescenţă.

Contraindicaţii. Nu se administrează în tratamentul oricărei forme de anemie, mascînd în felul acesta tabloul anemiei megaloblastice şi întîrziind diagnosticul.

Mod de administrare. În anemia pernicioasă, se administrează intramuscular 50—100 mcg/zi, în prima săptămînă, o dată la 2 zile în a doua săptămînă, odată pe săptămînă în următoarea lună, apoi odată pe lună (ca tratament de întreţinere). În nevrite, în hepatita cronică : 1 mg/zi, apoi la 2—3 zile, preferîndu-se dozele mai mici, de 100 mcg, în curs de 2—3 săptămîni.

Prezentare. Produsul fabricat în ţara noastră (*Vitamină* B_{12}) * este prezentat sub formă de soluţie injectabilă (intramuscular, subcutanat), în fiole conţinînd 50 mcg sau 1 000 mcg cianocobalamină.

Vitamina B_{12} intră şi în compoziţia unor preparate polivitaminice (*Electovit* ** ; *Polivitamine*, comprimate efervescente **), ca şi în compoziţia altor preparate, cu vitamine din grupul B şi acizi aminaţi (*Mecopar forte* **).

Niacina sau **acidul nicotinic şi niacinamida** sau **vitamina PP** (*Vitamină PP*) **

Formulă chimică vezi fig. 54.

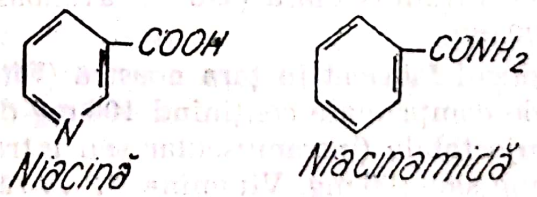


***Fig. 54.* — Formula niacinei şi a niacinamidei.**

Amida acidului nicotinic, nicotinamida (niacinamida) este azi inclusă sub acelaşi termen de niacină. Este foarte stabilă la căldură, mediu acid şi alcalin.

---

* Producător : BIOFARM (R. S. România, Bucureşti).
** Producător : I.M.B. (R. S. România, Bucureşti).

Metabolism. Sursele alimentare cele mai importante sînt drojdia, ficatul, carnea, untul de arahide și legumele. Laptele și ouăle, deși sărace în vitamină preformată, sînt bogate în triptofan, precursor al sintezei intestinale al niacinei. Se absoarbe cu ușurință din intestin, nu se depozitează și se excretă urinar după metabolizare. Metabolizarea niacinei cere, ca și sinteza colesterolului, prezența coenzimei A, de unde se poate explica efectul de scădere al colesterolului la administrarea de doze mari de niacină.

Se mai atribuie niacinei și efectul de stimulare a sintezei de lipoproteinlipază. Se afirmă că, în același timp, ea crește acidul uric și agravează diabetul, fără a se specifica mecanismul acestor acțiuni. Toate aceste efecte metabolice, ca și acțiunea vasodilatatoare, sînt caracteristici numai pentru acidul nicotinic, nu și pentru amida lui.

Necesarul de niacină este dependent de aportul de calorii. Se apreciază că 6,6 mg la 100 calorii, cu un plus de 2 mg în sarcină și de 7 mg în lactație, este doza recomandată.

Mod de acțiune. Funcția niacinamidei este deosebit de importantă la nivelul metabolismului intermediar, intrînd în constituția coenzimei I (NAD) și a coenzimei II (NADH), cu rol vital în reacțiile oxidoreducătoare ale metabolismului intermediar.

Deficitul de vitamină PP, în forma majoră, realizează tabloul clinic al pelagrei cu cei patru D : dermatita, diareea, depresia și decesul. De menționat, că semnele de deficit de niacină se intrică, de cele mai multe ori, cu cele ale deficitului altor vitamine din grupul B. Dietele cele mai pelagrogene sînt cele bogate în leucină și sărace în triptofan (porumbul, sorgul).

Indicații : avitaminoza PP (indicația de bază a terapiei cu niacină) ; tulburări de circulație periferică, ateroscleroză cerebrală, migrenă (pentru efectul pe metabolismul lipidic și vasodilatația pe care o provoacă).

Contraindicații : ateroscleroza cerebrală avansată, sindroame hemoragipare, boală ulceroasă, diabet zaharat sever, leziuni hepatice severe.

Mod de administrare. Pe cale orală, se administrează 100—200 mg/zi, după mese. Pe cale intramusculară (sau intravenoasă, foarte lent), se administrează 30—100 mg.

Prezentare. Produsul fabricat în țara noastră (*Vitamină PP*) * este prezentat sub formă de comprimate conținînd 100 mg de acid nicotinic și sub formă de soluție injectabilă (intramuscular sau intravenos foarte lent), în fiole conținînd 30 mg sau 100 mg. Vitamina PP intră și în compoziția unor preparate multivitaminice (*Cavit 9* ** ; *Electovit* * ; *Polivitamine*, drajeuri * ; *Polivitamine*, comprimate efervescente * ; *Complex B* * ; *Complex B forte* **). De asemenea, intră în compoziția unor preparate, care conțin vitamine din grupul B și acizi aminați (*Mecopar forte* *, *Metaspar* *, *Sansurdal* *).

---

* Producător : I.M.B. (R. S. România, București).

** Producător : BIOFARM (R. S. România, București).

Scanned with OKEN Scanner

Acidul folic sau acidul pteroilglutamic *(Acid folic)* *.

Este un factor al grupului B, cu rol deosebit de important în sinteza proteică, în care intervine prin favorizarea transportului unităţilor cu un atom de carbon şi prin dedublarea ADN din nucleu, în timpul diviziunii celulare.

Sursele alimentare mai importante sînt : ficatul, rinichii, drojdia, ciupercile. Deficitul de acid folic apare prin aport alimentar insuficient (copii, alcoolici), tulburări de absorbţie intestinală sau necesar crescut (sarcină, boli maligne) şi se manifestă ca anemie de tip megaloblastic hipercrom.

Indicaţii : anemia macrocitară nutriţională, anemia din sarcină, anemia din boli maligne, anemia apărută la copii mici.

Mod de administrare. Se administrează 5—10 mg/zi, la începutul tratamentului, apoi 5 mg/zi ca doză de întreţinere.

Prezentare. Produsul fabricat în ţara noastră *(Acid folic)* ** se prezintă sub formă de drajeuri de 5 mg acid folic.

*

În concluzie, în stadiul actual al cunoştinţelor despre terapia vitaminică, cîteva principii trebuie să guverneze folosirea vitaminelor ca medicamente :

— apariţia unui sindrom specific de deficit vitaminic ascunde de obicei multiple deficienţe, de unde asocierea mai multor vitamine într-un singur preparat este logică ;

— apariţia de leziuni organice printr-un deficit vitaminic indică deficite severe şi de lungă durată, necesitînd doze mari pentru a-l combate ;

— vitaminele hidrosolubile se excretă urinar, dacă se administrează doze mari, unice. În consecinţă, dozele multiple, mici, vor fi mai eficace decît o singură doză mare ;

— în absenţa tulburărilor de absorbţie intestinală, calea cea mai normală de administrare a vitaminelor este cea orală ;

— vitaminoterapia pregăteşte doar terenul, prin ameliorarea stării generale, pentru reluarea unei alimentaţii mixte, complete, cea mai normală cale de aport vitaminic ;

— este necesar să se cerceteze bolile, care stau uneori la baza apariţiei deficitului vitaminic ;

— nu este necesar să se adauge vitamine la o persoană normală, cu o dietă bine echilibrată. Alimentaţia raţională este baza profilaxiei hipovitaminozelor de cauză nutriţională.

BIBLIOGRAFIE

1. **Bean W. B.** — Drugs for nutritional disorders. Drugs of chois, 1974—1975 (editor Walter Modell), C. V. Mosby Co., Washington, 1974, cap. 6, p. 83—113.
2. **Harper H. A.** — Review of physiological chemistry, Lange Medical Publications, Los Altos, 1969, p. 90—127.

* Producător : TERAPIA (R. S. România, Cluj-Napoca).

** Producător : TERAPIA (R. S. România, Cluj-Napoca).

Scanned with OKEN Scanner

3. Schmitt H. — Éléments de pharmacologie, Flammarion (Méd.), Paris, 1970, p. 393—417.
4. White A. — Principles of biochemistry, McGraw-Hill Book Co., New York, 1973, p. 1 152—1 202.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor de carte : Dr. N. TOFAN
Tehnoredactor : MARILENA TOMESCU

Bun de tipar : 22.03.1978. Format : 16/70×100.
Hîrtia : Scris I A 70×100/56. Coli de tipar :
16,25. Tiraj : 32 055 exemplare.

Tiparul executat sub comanda nr. 227 la
Întreprinderea Poligrafică „Banat",
Timișoara, Calea Aradului nr. 1.
Republica Socialistă România.

Scanned with OKEN Scanner